ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
G. F. HÜTTIG † O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. KUFFNER

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
SEP 25 '58

89. BAND, 3. HEFT
MIT 5 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 19. AUGUST 1958)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1958

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band **85** (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCh, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, die in der zweiten Hälfte der Monate Februar, April, Juni, August, Oktober und Dezember ausgegeben werden; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Kuffner*, Wien IX, Währinger Straße 38 (Tel. 32 26 25) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. 63 76 71 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

89. Band / 3. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Seite

Gutmann, V. und **H. Nowotny.** Über die Reduktion der Titanchloride 331

Schöber, G. und **V. Gutmann.** Polarographische Untersuchungen in wasserfreiem Äthylendiamin; II. Mitt. 401

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Synthesen von Heterocyclen

XI. Mitteilung[1]: 4-Hydroxy-2-pyrone

Von

E. Ziegler und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 8. März 1958)

Arylalkylketone reagieren mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II bei Temperaturen um 250° zu in 3-Stellung mit Benzylgruppen substituierten 4-Hydroxy-2-pyronen (Pyrone-[2,4]). Mit Hilfe von $AlCl_3$ können diese leicht „entbenzyliert" werden. Der Mechanismus dieser eigenartigen Reaktion wird diskutiert.

Im Laufe der Arbeiten über das 4-Hydroxy-cumarin haben *E. Ziegler* und *H. Junek*[2] beobachtet, daß einige α-substituierte Malonsäure-diphenylester einer Cyclisierung in Gegenwart von $AlCl_3$ nicht zugänglich sind. Diese Erscheinung ist wohl auf die Empfindlichkeit gewisser Substituenten gegenüber $AlCl_3$ zurückzuführen. Als Beispiele sollen hier die Phenylester der Isopropyl-, Isoamyl- und Benzyl-malonsäure erwähnt werden. Diese Ester lassen sich dagegen glatt durch reine Thermolyse bei 300° zu den entsprechenden in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxycumarinen[2] cyclisieren. Aber auch bei dieser Behandlung kann es mitunter zur Absprengung von Substituenten kommen.

So bildet sich beim Erhitzen des (1′-Phenyl-propyl)-malonsäure-diphenylesters[3] u. a. 4-Hydroxycumarin und Propenyl-benzol. Ähnlich liegen die Dinge beim Benzylmalonsäure-bis-(-2-hydroxy-5-chlor-diphenylmethan)-ester[3].

---

[1] Als Mitteilungen I bis X gelten die unter dem Titel „*Zur Chemie des 4-Hydroxycumarins*" erschienenen Abhandlungen; X. Mitt.: Mh. Chem. **88**, 143 (1958).

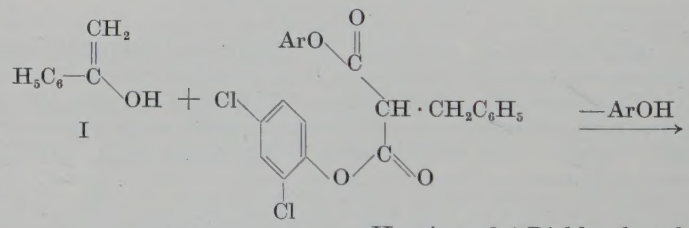
[2] Mh. Chem. **87**, 212 (1956).

[3] *H. Junek* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).

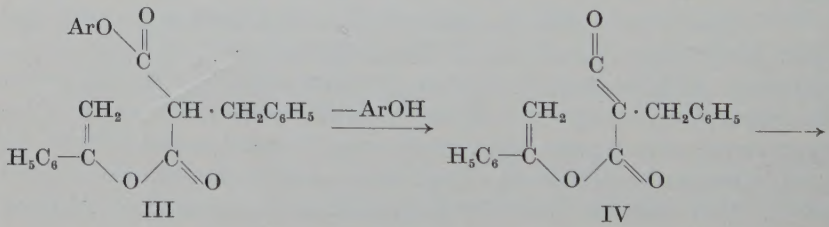
Von Interesse ist ferner, daß Malonsäure-bis-(halogenphenol)-ester relativ schwer einer Cyclisierung mittels $AlCl_3$ zugänglich sind. Bekanntlich entstehen hierbei auch Derivate des 4′-Hydroxy-(1,2-pyrono-5′,6′:3,4)-cumarins, deren Bildung mit einer Reaktion zwischen den 4-Hydroxycumarinen und intermediär entstehenden Ketenestern[4] erklärt wird. Als Ursache dieser gehemmten Reaktion kann die Wirkung der m-ständigen Halogene auf die der Estergruppierung benachbarten o-ständigen Wasserstoffatome angesehen werden.

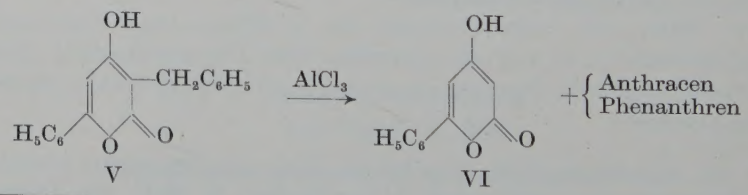
Von diesen Beobachtungen ausgehend, haben wir Versuche mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester[5] II, der sowohl eine geringe „Eigencyclisierungstendenz" als auch die erwähnte „Benzylgruppen-Instabilität" gegenüber $AlCl_3$ aufweist, angestellt. Diese Versuche bezweckten, die „Ketenester-Theorie", die sich bisher als Arbeitshypothese recht brauchbar erwies, auf ihre weitere Anwendbarkeit zu überprüfen.

Beim Erhitzen von Arylalkylketonen mit dem Ester II auf 250° haben wir Derivate des 3-Benzyl-6-phenyl-pyronons-(2,4) erhalten und diese dann mit Hilfe von $AlCl_3$ entbenzyliert.



II Ar = 2,4-Dichlorphenyl





---

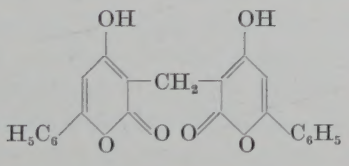
[4] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

[5] Dieser Ester wurde uns dankenswerterweise von der Firma J. R. Geigy A. G. (Basel) zur Verfügung gestellt.

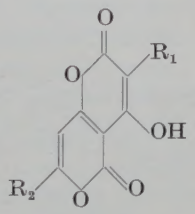
Im Falle des Acetophenons bildete sich 3-Benzyl-6-phenyl-pyronon-(2,4) V (53%), dessen Konstitution durch Überführung in das bereits bekannte 6-Phenyl-pyronon-(2,4)[6, 7] VI (4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron) sichergestellt wurde. Die Verbindung V ließ sich analog aus Benzoylaceton synthetisieren, wobei allerdings eine Absprengung des Restes $COCH_3$ erfolgt sein muß.

Bei der Aufarbeitung des durch Entbenzylierung gewonnenen Pyronons VI konnte ein in Lauge unlösliches Produkt isoliert werden, das sich als Gemisch von Anthracen und Phenanthren erwies. Diese Stoffe mußten durch eine Stabilisierung der bei diesem Crackprozeß intermediär sich bildenden Benzyliden-Reste entstanden sein.

Das chemische Verhalten des 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyrons VI erinnert stark an das des 4-Hydroxycumarins. Es ließ sich z. B. glatt mit Formalin zum 3,3′-Methylen-bis-(4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron)[8] VII kondensieren. Eine weitere Analogie ergab sich aus der Reaktion von VI mit dem Ester II zum 3′-Benzyl-4′-hydroxy-(pyrono-[5′,6′:3,4]-6-phenyl-2-pyron) VIII (63%), das zu IX (69%) abgebaut werden kann. Die Verbindung IX ließ sich aber, wenn auch in geringerer Menge, direkt aus VI mit Malonyl-



VII



VIII $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_2 = C_6H_5$
IX $R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5$
X $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_2 = CH_3$

chlorid bzw. Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester synthetisieren. Mit Essigsäureanhydrid und etwas konz. H_2SO_4 reagierte VI zur ebenfalls schon bekannten Dehydrobenzoyl-essigsäure[6, 7] XI, die sich in minimaler Ausbeute auch beim Erhitzen von Acetophenon mit Malonsäure-diphenylester bildete. In diesem Falle dürfte die Dehydrobenzoyl-essigsäure XI durch Hydrolyse des primär entstehenden Pyrono-pyrons IX entstanden sein, eine Reaktion, die auch in der 4-Hydroxycumarin-Chemie[4] bekannt ist.

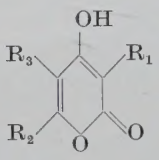
---

[6] *F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz* und *E. Aron*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2373 (1936).

[7] *K. Balenović* und *D. Sunko*, Mh. Chem. **79**, 1 (1948).

[8] Diese, dem *Dicumarol* verwandte Verbindung besitzt keine blutgerinnungshemmende Wirkung, wie in der pharmakologischen Abteilung der J. R. Geigy A. G. (Basel) festgestellt worden ist.

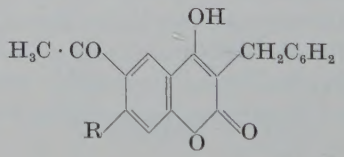
Weniger glatt verlief die Umsetzung zwischen Acetophenon und Phenylmalonsäure-diphenylester, da die Eigencyclisierungstendenz dieses Esters auch die Bildung von 3-Phenyl-4-hydroxycumarin zur Folge hat. Das gewünschte 3,6-Diphenyl-4-hydroxy-2-pyron XII bildete sich deshalb nur in geringer Ausbeute (18%).



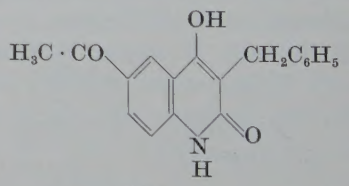
XI $R_1 = COCH_3$, $R_2 = C_6H_5$, $R_3 = H$
XII $R_1 = R_2 = C_6H_5$, $R_3 = H$
XIII $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_2 = C_6H_4Cl$ (p), $R_3 = H$
XIV $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = C_6H_4Cl$ (p)
XV $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_2 = C_6H_5$, $R_3 = Cl$
XVI $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_2 = C_6H_5$, $R_3 = CH_3$
XVII $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_2 = R_3 = C_6H_5$
XVIII $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_2 = C_6H_3(OH)_2$ (o, p)

Weitere Versuche mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II zeitigten jedoch gute Ergebnisse. So reagierte p-Chloracetophenon zu 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(p-chlorphenyl)-2-pyron XIII (61%). Auch hier gelang die Entbenzylierung zu XIV leicht (74%). ω-Chlor-acetophenon lieferte erwartungsgemäß 3-Benzyl-4-hydroxy-5-chlor-6-phenyl-2-pyron XV (45%). Auch Propiophenon war dieser Reaktion zugänglich; es bildete sich 3-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-6-phenyl-2-pyron XVI (68%). Analog verlief die Synthese des 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-diphenyl-2-pyrons XVII (40%) aus Desoxy-benzoin. Triacetsäure-lacton gab in 70% das Pyrono-pyron X.

Komplizierter gestalteten sich Versuche mit 2,4-Dihydroxy-acetophenon, das zwitterhaft reagierte. Nur in geringer Menge fiel das zu erwartende 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(2′,4′-dihydroxy-phenyl)-2-pyron XVIII (13%) an, das seiner Struktur nach ein Triacetat gab. Als Hauptprodukt bildete sich das Cumarinderivat XIX, das naturgemäß nur die Bildung eines Diacetates erlaubte. Die Feinstruktur dieser Verbindung wäre auf Grund zweier verschiedener Ringschlußmöglichkeiten noch zu klären.



XIX R = OH
XX R = H



XXI

p-Hydroxyacetophenon gab ebenfalls ein Cumarin (XX, 13%), wie aus der Anwesenheit eines einzigen acetylierbaren Hydroxyls zu schließen ist. Das aus p-Aminoacetophenon anfallende Produkt zeigte einen so hohen

Schmp. (317°), daß an das Vorliegen des 3-Benzyl-4-hydroxy-6-acetyl-carbostyrils XXI gedacht werden kann.

Auch verschiedene cyclische Ketone sind der hier besprochenen Reaktion zugänglich; darüber soll demnächst berichtet werden.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy A. G. (Basel) durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron V:* 6 g Acetophenon und 12 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II werden $2^1/_2$ Stdn. lang unter Rückfluß auf 250° erhitzt. Nach dem Erkalten wird zuerst mit Petroläther, dann mit Benzol angerieben. Ausbeute 3,5 g = 50% d. Th. Aus Tetrachloräthan oder Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 253—254°.

$C_{18}H_{14}O_3$. Ber. C 77,68, H 5,07. Gef. C 78,02, H 5,30.

Durch 2stdg. Kochen mit Acetanhydrid entsteht *3-Benzyl-4-acetoxy-6-phenyl-2-pyron*. Aus Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 122—123°.

$C_{20}H_{16}O_4$. Ber. C 74,98, H 5,03. Gef. C 75,21, H 5,18.

2) *4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI*[6, 7]: 4,4 g 3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron V werden mit 8,2 g $AlCl_3$ 10 Min. auf 160° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze löst man aus Lauge um, wobei ein darin unlöslicher Anteil hinterbleibt (Anthracen und Phenanthren). Aus Nitrobenzol Platten vom Schmp. 245°. Ausbeute 1,6 g = 53% d. Th.

$C_{11}H_8O_3$. Ber. C 70,20, H 4,28. Gef. C 70,35, H 4,51.

Der in Natronlauge unlösliche Rückstand wird vorerst sublimiert, dann nach der Vorschrift von *A. Winterstein* und *K. Schön*[9] an Al_2O_3 chromatographiert. Das so abgetrennte *Anthracen* ließ sich charakterisieren:

a) Durch Molekulargewichtsbestimmung in Naphthalin.

Ber. 178. Gef. 172, 178.

b) Durch Oxydation zu *Anthrachinon*.

c) Durch Reduktion zu *Anthracendihydrid*.

$C_{14}H_{12}$. Ber. C 93,28, H 6,71. Gef. C 93,42, H 6,68.

Phenanthren konnte nicht rein erhalten werden.

3) *3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron) VII:* 0,4 g 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI werden in 10 ml einer heißen Mischung von Alkohol-Eisessig (1 : 1) gelöst und dann 5 ml Formalin zugesetzt. Nach kurzer Zeit fällt VII kristallin an. Aus Chlorbenzol oder Xylol Balken, aus Dioxan-Wasser Nadeln vom Schmp. 262—263°.

$C_{23}H_{16}O_6$. Ber. C 71,12, H 4,15. Gef. C 71,16, H 4,35.

4) *3'-Benzyl-4'-hydroxy-6-phenyl-(1,2-pyrono-[5',6' : 3,4]-pyron-[2]) VIII:* 0,6 g 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI werden mit 1,6 g Malonester II 1 Stde. auf 250° erhitzt. Die nach Erkalten kristallin erstarrende Masse läßt sich gut mit Benzol und Alkohol anreiben. Ausbeute 0,7 g = 63% d. Th. Aus

---

[9] Z. physiol. Chem. **230**, 146, 158[10] (1934).

[10] Mit *H. Vetter*.

Eisessig kristallisiert VIII in Platten, aus Toluol in Lanzetten vom Schmp. 252—253°. In Dioxan-Alkohol dunkelrote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{21}H_{14}O_5$. Ber. C 72,82, H 4,07. Gef. C 72,82, H 4,03.

5) *4'-Hydroxy-6-phenyl-(1,2-pyrono-[5',6' : 3,4]-pyron-[2]) IX:*

a) Aus *Acetophenon* (4,8 g) und *Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester* (15,4 g). Nach Erhitzen der Komponenten auf 250° (30 Min.) wird das Rohprodukt mit Alkohol und Benzol angerieben und dann der Vakuumsublimation unterworfen. Aus Eisessig, Chlorbenzol, Xylol oder Dioxan-Wasser Nadeln vom Schmp. 249—250°. Ausbeute 1 g = 9% d. Th.

b) Aus *4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI* (0,5 g) und *Malonylchlorid* (1 ml). Die Ausgangsstoffe werden in 3 ml Tetrachloräthan gelöst und die Lösung 15 Min. auf 110° erhitzt. Die beim Abkühlen anfallenden Kristalle werden abgetrennt und auf die übliche Art gereinigt.

c) Aus VI (1 g) und *Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester* (2,5 g). Nach Erhitzen dieses Gemisches auf 250° (1 Stde.) wird IX, wie oben beschrieben, isoliert.

d) Aus *3'-Benzyl-4'-hydroxy-6-phenyl-(1,2-pyrono-[5',6' : 3,4]-pyron-[2])* (0,35 g) und $AlCl_3$ (0,4 g). Die Komponenten werden 5 Min. auf 160° erhitzt. In diesem Falle verläuft die Reaktion besonders glatt. Ausbeute 0,2 g = 69% d. Th. Schmp. 249—250°. In Dioxan-Alkohol dunkelrote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{14}H_8O_5$. Ber. C 65,62, H 3,14. Gef. C 65,27, H 3,22.

6) *Dehydro-benzoylessigsäure XI:* 1,2 g 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron VI werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 2 Tropfen konz. H_2SO_4 1 Stde. auf 140° erhitzt. Die nach dem Erkalten erstarrende Masse läßt sich aus Benzol bzw. Eisessig reinigen. Platten bzw. Balken vom Schmp. 170°. Diese Substanz entsteht auch bei mehrstündigem Erhitzen von Acetophenon (5 Mol) mit Malonsäure-diphenylester (2 Mol).

$C_{13}H_{10}O_4$. Ber. C 67,82, H 4,37. Gef. C 67,98, 68,07, H 4,66, 4,57.

7) *3,6-Diphenyl-4-hydroxy-2-pyron XII:* 6,6 g Phenylmalonsäure-diphenylester und 4,8 g Acetophenon werden 1 Stde. auf 250° erhitzt. Nach dem Anreiben mit Essigester wird das Rohprodukt zur Abtrennung des nebenher entstandenen 3-Phenyl-4-hydroxycumarins mit heißem Alkohol behandelt und der Rückstand (1 g = 18% d. Th.) aus Nitrobenzol kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 312—313°.

$C_{17}H_{12}O_3$. Ber. C 77,26, H 4,57. Gef. C 76,96, H 4,69.

Durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid (2 Stdn. bei 100°) entsteht *3,6-Diphenyl-4-acetoxy-2-pyron* vom Schmp. 140—141°. Nadeln aus Cyclohexan-Benzol.

$C_{19}H_{14}O_4$. Ber. C 74,50, H 4,60. Gef. C 74,68, H 4,73.

8) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-(p-chlorphenyl)-2-pyron XIII:* Ein Gemisch von 4 g p-Chlor-acetophenon und 6 g Malonester II wird 1 Stde. auf 250° erhitzt und das kristallin anfallende Rohprodukt zuerst mit Petroläther, dann mit Benzol angerieben. Aus Tetrachloräthan verwachsene Kristalle (Balken) vom Schmp. 262—263°. Ausbeute 2,2 g = 61% d. Th.

$C_{18}H_{13}ClO_3$. Ber. C 69,12, H 4,19. Gef. C 69,04, H 4,38.

9) *4-Hydroxy-6-(p-chlorphenyl)-2-pyron XIV:* Auf die übliche Art (5 Min. auf 160°) kann aus XIII (1 g) mit Hilfe von $AlCl_3$ (1,6 g) XIV erhalten werden. Nach Zersetzen und Umfällen aus Lauge wird aus verd. Alkohol unter

Zusatz von Tierkohle kristallisiert. Ausbeute 0,55 g = 74% d. Th. Aus Nitrobenzol Spieße vom Schmp. 292° u. Zers.

$C_{11}H_8ClO_3$. Ber. C 59,34, H 3,16. Gef. C 59,39, H 3,35.

10) *3-Benzyl-4-hydroxy-5-chlor-6-phenyl-2-pyron XV:* Man erhitzt 1,5 g ω-Chlor-acetophenon und 2,4 g Malonester II 1 Stde. auf 250° und reibt nach dem Erkalten mit Petroläther oder Benzol und dann mit Alkohol an. Ausbeute 0,7 g = 45% d. Th. Aus Eisessig oder Toluol Balken vom Schmp. 201°.

$C_{18}H_{13}ClO_3$. Ber. C 69,12, H 4,19. Gef. C 69,19, H 4,18.

11) *3-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-6-phenyl-2-pyron XVI:* 2,7 g Propiophenon und 4,8 g Malonester II werden 30 Min. auf 250° und dann noch 30 Min. auf 280° erhitzt. Das Rohprodukt wird in Benzol gelöst und das gewünschte Pyron mit Petroläther gefällt. Aus Benzol bzw. Eisessig Platten vom Schmp. 162—163°. Ausbeute 2 g = 68% d. Th.

$C_{19}H_{16}O_3$. Ber. C 78,05, H 5,51. Gef. C 78,00, H 5,54.

12) *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-diphenyl-2-pyron XVII* (bearbeitet mit *E. Nölken*): 1 g Desoxy-benzoin wird mit 2,88 g Malonester II 90 Min. auf 200° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes verbleiben 0,7 g = 40% d. Th. an XVII. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 206—207°.

$C_{24}H_{18}O_3$. Ber. C 81,34, H 5,12. Gef. C 81,24, H 4,91.

13) *3'-Benzyl-4'-hydroxy-6-methyl-(pyrono-[5',6' : 3,4]-pyron-[2]) X:* Man erhitzt 0,63 g Triacetsäurelacton und 2,4 g Malonester II 20 Min. auf 250° und reibt die kristallin erstarrende Schmelze mit Benzol an. Ausbeute 1 g = 70% d. Th. Aus Nitrobenzol, Eisessig oder Dioxan flache Spieße vom Schmp. 225—226°. $FeCl_3$-Reaktion in Dioxan-Alkohol violett.

$C_{16}H_{12}O_5$. Ber. C 67,60, H 4,25. Gef. C 67,62, H 4,37.

14) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-(2',4'-dihydroxy-phenyl)-2-pyron XVIII:* Das durch Erhitzen von 1,5 g 2,4-Dihydroxy-acetophenon mit 2,4 g Malonester II auf 250° (30 Min.) erhaltene Reaktionsgemisch (1,2 g) (XVIII und XIX) wird mit Alkohol angerieben und dann in heißem Dioxan gelöst. Daraus kristallisiert XVIII, während XIX in Lösung bleibt. Aus Chlorbenzol quadratische Plättchen vom Schmp. 253—255°. Ausbeute 0,2 g = 13%. $FeCl_3$-Reaktion violett.

$C_{18}H_{14}O_5$. Ber. C 69,67, H 4,54. Gef. C 69,78, H 4,53.

Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid und Natriumacetat bildet sich ein Triacetat, das *3-Benzyl-4-acetoxy-6-(2',4'-diacetoxyphenyl)-2-pyron* vom Schmp. 162—163°. Aus Alkohol oder Benzol-Cyclohexan Spieße.

$C_{22}H_{20}O_8$. Ber. C 66,04, H 4,62. Gef. C 66,48, H 4,53.

15) *3-Benzyl-4,7-dihydroxy-6-acetylcumarin (XIX)?:* Das bei der Isolierung von XVIII anfallende Dioxan-Filtrat wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag isoliert. Aus Amylacetat oder Eisessig Nadeln bzw. Balken vom Schmp. 250—251°. Mischschmp. mit XVIII 230°. Ausbeute 0,8 g = = 50% d. Th.

$C_{18}H_{14}O_5$. Ber. C 69,70, H 4,54. Gef. C 70,09, H 4,71.

Die Acetylierung mit Acetanhydrid führt zu einem Diacetat, dem *3-Benzyl-4,7-diacetoxy-6-acetylcumarin*. Aus Benzol-Cyclohexan Spieße vom Schmp. 159—160°. $FeCl_3$-Reaktion braunrot.

$C_{22}H_{18}O_7$. Ber. C 67,00, H 4,60. Gef. C 67,14, H 4,62.

16) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-acetylcumarin XX:* 1,36 g p-Hydroxy-acetophenon werden mit 2,4 g Malonester II 1 Stde. auf 250° erhitzt. Nach Übergießen mit Benzol saugt man XX nach 30 Min. ab und reinigt aus Nitrobenzol. Große Platten vom Schmp. 277—278°; Ausbeute 0,2 g = 13% d. Th.

$C_{18}H_{14}O_4$. Ber. C 73,46, H 4,79. Gef. C 73,18, H 4,99.

Das auf die übliche Art gewonnene Acetat, das *3-Benzyl-4-acetoxy-6-acetylcumarin*, kristallisiert aus Essigester in Platten, aus Alkohol in Nadeln. Schmp. 184°.

$C_{20}H_{16}O_5$. Ber. C 71,42, H 4,79. Gef. C 71,68, H 4,72.

17) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-acetyl-carbostyril (XXI)?:* 1,1 g p-Amino-acetophenon und 1,7 g Malonester II werden 30 Min. auf 250° erhitzt, die anfallenden Kristalle mit Benzol angerieben und mit Alkohol gewaschen. Aus viel Nitrobenzol Platten vom Schmp. 316—317°.

$C_{18}H_{15}NO_3$. Ber. C 73,70, H 5,15. Gef. C 73,79, H 5,03.

Über die Reduktion der Titanchloride

Von

V. Gutmann und **H. Nowotny**

Aus dem Institut für Anorganische und Allgemeine Chemie und dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 8. März 1958)

Es wird über den Verlauf der Reduktion eines Ti(IV)-chlorid-Wasserstoff-Gemisches in der elektrischen Entladung in Gegenwart einer Na-Elektrode berichtet. Titanmetall entsteht in feinverteilter Form. An der Reduktion ist im verwendeten Entladegefäß Natrium wegen der Rückreaktion von HCl stärker beteiligt als der Wasserstoff.

Die Teilung des Vorganges in zwei Stufen durch Herstellung von Ti(II)-chlorid mit Wasserstoff in der elektrischen Entladung und nachträgliche Umsetzung mit Natrium bei 300° C führt zu feinem, aber gut kristallisiertem Titanmetall.

Aus Ti(II)-chlorid-haltigen NaCl-KCl-Schmelzen läßt sich bei rd. 800° C Titan kompakt abscheiden.

Die Löslichkeit von Ti(II)-chlorid in verschiedenen nichtwäßrigen Lösungsmitteln wird geprüft und die Leitfähigkeit gemessen. In gleicher Weise werden auch Ti(IV)-chlorid und Dicyclopentadienyltitanchlorid untersucht.

1. Reduktion eines Titan(IV)-chlorid-Wasserstoff-Gemisches in der elektrischen Entladung über einer Natriumkathode

Wasserstoff reduziert Titan(IV)-chlorid in der elektrischen Entladung zu Titan(II)-chlorid[1]. Unter geänderten Bedingungen entsteht haupt-

[1] *V. Gutmann, H. Nowotny* und *G. Ofner*, Z. anorg. allg. Chem. **278**, 79 (1955).

sächlich Titan(III)-chlorid[2]. Eine Reduktion des Titan(IV)-chlorid-Wasserstoff-Gemisches in der elektrischen Entladung über einer aus flüssigem Natrium bestehenden Elektrode sollte gemäß

$$TiCl_{4\,(g)} + H_{2\,(g)} + 2\,Na_{(l)} = Ti_{(s)} + 2\,HCl_{(g)} + 2\,NaCl_{(s)} \qquad (1)$$

zu metallischem Titan führen. Auf Grund einer thermodynamischen Näherungsrechnung ist diese Reaktion von der Temperatur weitgehend unabhängig; unter Verwendung der Daten von *Münster* und *Ruppert*[3] ergibt sich für: $\Delta G_T = -69250 + 14{,}7\,T$ (cal).

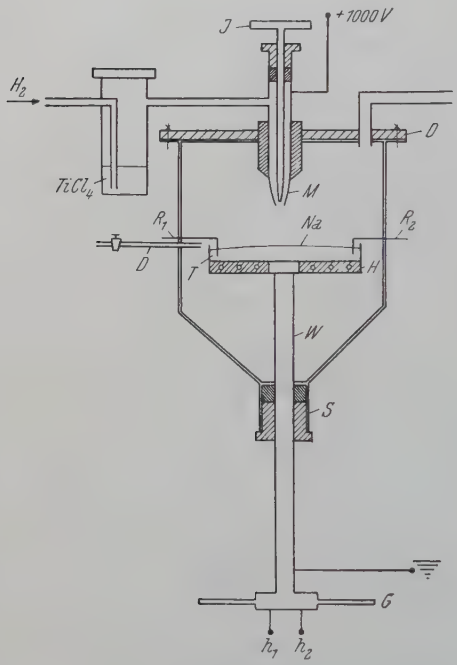


Abb. 1. Versuchsanordnung zur Reduktion des $TiCl_4$-H_2-Gemisches mit flüssigem Natrium in der elektrischen Entladung. Messingteller *(T)* zur Aufnahme des Na, Düse *(M)*, Heizplatte *(H)*, Grundplatte *(P)*, Rührarme (R_1, R_2), Hohlwelle *(W)*, Stopfbüchse *(S)*, Griff zum Drehen des Tellers *(G)*, Düse *(D)*, Heizdraht (h_1), (h_2), Isolierrad *(I)*

Das zweiteilige Reaktionsgefäß, das ursprünglich aus Glas war, besteht jetzt aus Eisen (Abb. 1). In der Deckelmitte ist ein Reduzierventil (Messing) isoliert durchgeführt. Im unteren Teil des Gefäßes befindet sich eine Stopfbüchse (*S*), durch welche eine Hohlwelle (*W*) führt. Diese trägt eine Heizplatte (*H*) und einen Messingteller (*T*) zur Aufnahme des metallischen Natriums. Mit Hilfe von zwei aus der Wand des Gefäßes nach innen führenden Armen (R_1 und R_2) läßt sich durch Drehen des Tellers die Na-Schmelze rühren. Zur Beobachtung sind in Höhe des Tellers zwei Fenster angebracht.

Nach Einbringen einiger Stücke von blankem Natrium wird evakuiert, sodann das Natrium aufgeschmolzen und gezündet. Es wird mit gleichgerichteter Hochspannung (1000 V) gearbeitet. Die Polarität ändert den grundsätzlichen Charakter der Reaktion zwar nicht, wohl aber die Ausbeute an Reduktionsprodukten. Sodann wird das Gemisch aus Titan(IV)-chlorid und Wasserstoff eingeleitet. Die Natriumoberfläche überzieht sich rasch mit einem Belag aus feinem, schwarzem Pulver, während an den Wänden des Reaktionsgefäßes ein Belag von Natriumchlorid entsteht. Die Bildung von

[2] *F. Böck* und *L. Moser*, Mh. Chem. **33**, 1407 (1912). — *R. B. Head*, Austral. Inst. Mining Metal. Proc. (1956), 21, Nr. **178**. — *T. R. Ingraham*, *K. W. Downes* und *P. Marier*, vgl. Chem. Engng. News Nr. **40**/S. 61 (1957). *W. Kwasnik* (D. A. S. 1 008 266 Kl. 12i, 20. 7. 1955, veröff. 16. 5. 1957; Chem. Zbl. **1957**, 10587, Farbenfabriken Bayer A. G.). — Siehe auch Abschnitt 3.

[3] *A. Münster* und *W. Ruppert*, Z. Elektrochem. **57**, 558 (1953).

NaCl läßt sich leicht (z. B. röntgenographisch) nachweisen. Um die Oberfläche des Natriums blank zu erhalten, wird gerührt, wodurch allerdings die Schmelze infolge der Aufnahme des Reaktionsproduktes sehr viskos wird.

Bemerkenswert ist, daß nach völliger Bedeckung des Natriums Titan(II)-chlorid entsteht. Es wurde auch versucht, das feinteilige Reaktionsprodukt von Zeit zu Zeit mit einem trockenen Argonstrom von der Oberfläche zu blasen, wozu die schlitzförmige Düse (*D*) diente.

Die nach Abbruch des Versuches erkaltete Reaktionsmasse befindet sich größtenteils im Teller, zufolge Abstreifens aber auch teils am Boden des Reaktionsgefäßes und besteht aus Natrium, Titanmetall und Natriumchlorid. Bei ungünstiger Führung der Reduktion ist außerdem pyrophores Titan(II)-chlorid vorhanden; in diesem Falle wurde das Produkt verworfen. Durch Destillation der Reaktionsmasse im Vak. läßt sich das meiste Natrium entfernen, doch ist es teilweise von einer Salzhaut eingeschlossen. Sodann wurde entweder mit Alkohol oder flüssigem Ammoniak extrahiert, schließlich mit kaltem Wasser sowie Alkohol gewaschen und getrocknet.

In dem so gewonnenen Produkt konnte röntgenographisch metallisches Titan nachgewiesen werden. Vielfach lagen aber die so anfallenden Produkte in schlecht kristallisiertem Zustand vor.

Bei der bisher gewählten Versuchsdurchführung zeigt sich überdies, daß die optimale Reduktion nach (1) nicht erreicht wird, weil der gebildete Chlorwasserstoff nicht genügend rasch entfernt werden kann. Tatsächlich wurden nur 3—5% der nach Gleichung (1) zu erwartenden Chlorwasserstoffmenge in der Ausfriertasche (flüssige Luft) vorgefunden. Der überwiegende Teil des Chlorwasserstoffes reagiert seinerseits mit Natrium zu Natriumchlorid und Wasserstoff, was in der Gesamtbilanz nach:

$$TiCl_2 + 2\,HCl + 4\,Na = Ti + 4\,NaCl + H_2 \qquad (2)$$

auf eine Reduktion fast durch Natrium allein — allerdings unter anderen Bedingungen wie beim *Hunter*-Prozeß — hinausläuft.

2. Reduktion von Titan(II)-chlorid mit Natrium

Eine naheliegende Möglichkeit, die Rückreaktion auszuschalten, besteht in einer zeitlichen und räumlichen Trennung der beiden Reaktionsschritte, da sich beim Erhitzen eines Gemisches von metallischem Natrium und Titan(II)-chlorid im Vak. leicht Titanmetall bildet. Die Reduktion ist vom thermochemischen Standpunkt unterhalb 800° begünstigt[4] und erfolgt sehr energisch schon bei Temperaturen zwischen 300° und 400°.

[4] *O. Kubaschewski, H. Villa* und *W. A. Denk*, Trans. Farad. Soc. **52**, 214 (1956).

Die Reaktion tritt gewöhnlich aber erst nach dem Schütteln des Reduktionsgefäßes ein. Sie kann auch durch Zündung mittels elektrischen Funkens ausgelöst werden.

Das Titanmetall hat die Form eines stark gesinterten Kuchens, nachdem das Reaktionsprodukt von Natrium und Natriumchlorid mit Alkohol und Wasser befreit worden ist. Das röntgenographisch identifizierte metallische Titan ist feinkristallin, aber gut streuend.

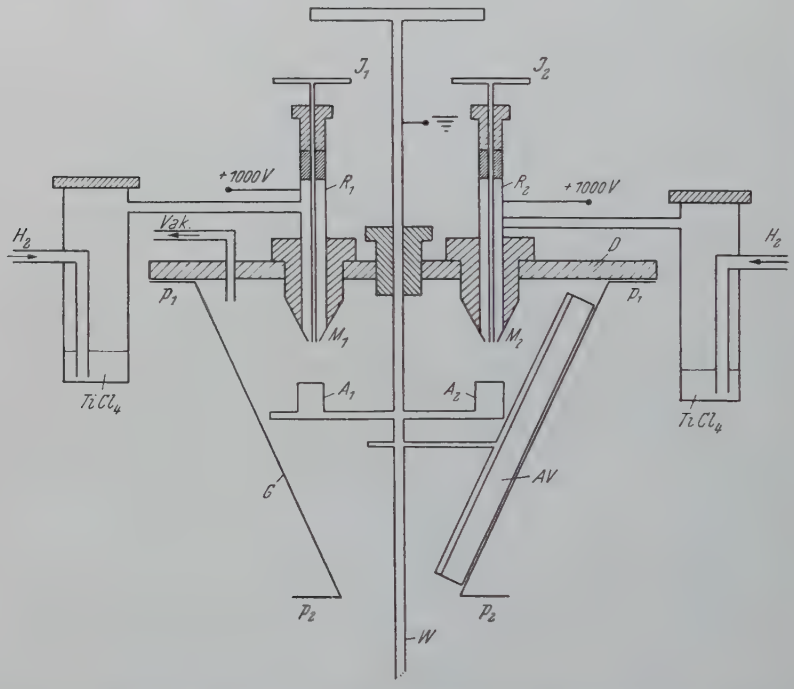


Abb. 2. Entladungsgefäß zur Herstellung von $TiCl_2$. Glaskörper *(G)*, Planschiffe *(p_1)* und *(p_2)*, Deckplatte *(D)*, Düsen *(M_1)*, *(M_2)*, Reduzierventile *(R_1)*, *(R_2)*, Isolierräder *(I_1, I_2)*, Welle *(W)*, mit Armen *(A_1)* und *(A_2)*, Abstreifvorrichtung *(AV)*

Zur Darstellung größerer Mengen Titan(II)-chlorid wurde von der elektrodenlosen Entladung abgegangen und ein Entladungsgefäß nach Abb. 2 und Abb. 3 verwendet. Es besteht aus einem konischen Glaskörper (G), auf dessen Planschiff (p_1) ein Eisendeckel (D) sitzt. Durch diesen sind zwei Düsen (M_1 und M_2) mit Reduzierventil (R_1 und R_2) eingeführt, die als Kathoden dienen und gleichzeitig gestatten, das Reaktionsgemisch *unmittelbar* in die Entladungszone zu bringen. Dies ist notwendig, um die Bildung von Titan(III)-chlorid zu verhindern. Axial angeordnet ist eine geerdete Welle (W) mit den Armen (A_1 und A_2), zu welchen die Entladungsbögen brennen. Bei 10 bis 20 Torr können in dieser Anordnung je Stunde etwa 10 g $TiCl_4$ reduziert werden. Bei größeren Durchsätzen ist die Bildung von $TiCl_3$ nicht ganz zu vermeiden. Mit Hilfe einer Abstreifvorrichtung (AV) wird das an den Wänden

des Glaskörpers sich befindende Titan(II)-chlorid abgekehrt. Der untere Teil des Glaskörpers war durch den Schliff (p_2) mit den Auffanggefäß verbunden. Damit wurde z. B. die Reduktion mit Natrium ausgeführt. Diese erfolgte in einem Eisenbehälter mit flachem Boden. In dem Behälter ist als Anode isoliert ein Kupferdraht eingeführt (Eisengefäß als Kathode). Eine gewogene Menge Natrium wurde durch Schütteln unter trockenem Xylol zerkleinert, das Solvens im Vak. abdestilliert und der Behälter an das Entladungsgefäß angeschlossen.

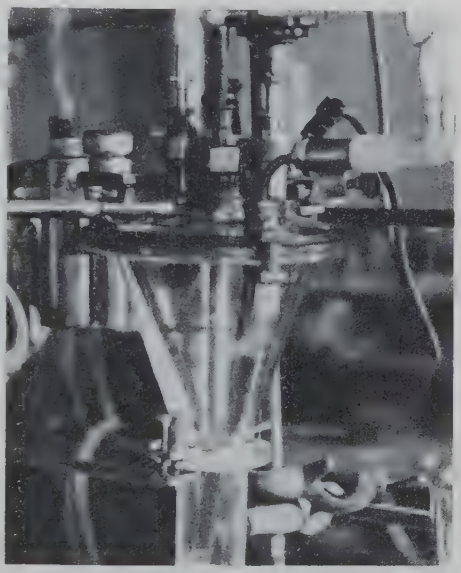


Abb. 3. Entladungsgefäß

Nach Herstellung des Titan(II)-chlorids wurde dieses im Vak. in den Reduktionsraum abgestreift und die Reaktion elektrisch gezündet (3000 V). Wieweit die Sicherheit der Zündung von der Gegenwart geringer Mengen an Sauerstoff abhängt, ist noch unbekannt. Nach Erkalten wurde Stickstoff eingelassen und das überschüssige Natrium durch Methanol zerstört. Das der Reduktion entzogene Titan(II)-chlorid bildet dabei ein dunkel gefärbtes Produkt. Sodann wurde mit Wasser bis zum Verschwinden der Chloridreaktion gewaschen, filtriert und im Vak. getrocknet. Gelegentlich fiel das so dargestellte Titanmetall pyrophor, meist aber in gut kristallisierter Form an.

3. Elektrolyse des Titan(II)-chlorids in Alkalichloridschmelzen

Das in der elektrischen Entladung gewonnene Titan(II)-chlorid löst sich in Natriumchlorid-Kaliumchlorid-Schmelzen mit blaugrüner Farbe. *Brenner*[5] gibt an, daß Titan(III)-chlorid in Alkalihalogenidschmelzen zwei Schichten bildet, wovon die obere eine grüne, die untere eine dunkelrote Farbe besitzt. Dagegen ist nach dessen Angaben die Lösung von Titan(II)-chlorid in solchen Schmelzen blau. *Komarek* und *Herasymenko*[6]

[5] *A. Brenner*, Record Chem. Progr. **16**, 241 (1955).

[6] Für die Einsichtnahme einer noch unveröffentlichten Arbeit über die Gleichgewichte von Titanmetall und Lösungen von Titan(II)-chlorid in geschmolzenem Natriumchlorid sind wir Herrn *Dr. Komarek* (New York University) zu bestem Dank verpflichtet.

beschreiben die Farbe des Titan(II)-chlorids in Natriumchloridschmelzen bei niedrigen Konzentrationen ebenfalls als blaugrün, bei höheren Gehalten von etwa 50% als graugrün. Schließlich wechselt der Ton ins Dunkelviolette[7].

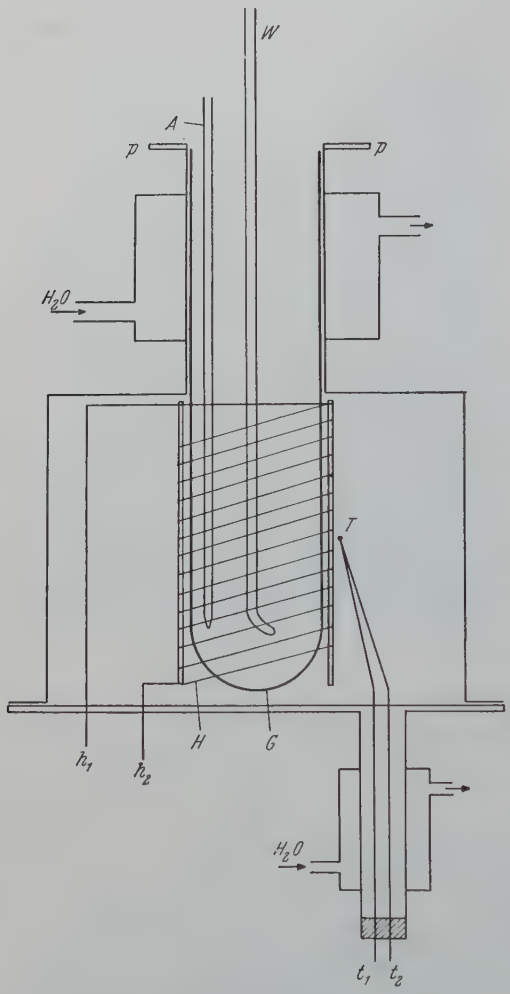


Abb. 4. Zelle zur Elektrolyse von NaCl-KCl-$TiCl_3$-Schmelzen. Graphittiegel *(G)*, Planschliff *(p)*, Heizwicklung *(H)*, Heizdrähte *(h_1, h_2)*, Thermoelement *(T)*, Anode *(A)*, Welle mit Wolframkathode *(W)*

Bei Elektrolyse unter Verwendung einer unlöslichen Graphitanode in einer Calciumchlorid-Natriumchlorid-Schmelze bei 650° traten infolge des Anodeneffektes Stromunterbrechungen auf, was ein kontinuierliches Arbeiten verhinderte. An der Kathode (Wolfram) entsteht feinkristallines Titanmetall, das allerdings als Suspension in die Schmelze geht. Das Metall kann aus der erstarrten Schmelze durch Behandeln mit verdünnter Essigsäure isoliert werden.

Dagegen gelingt es bei 800° in Natriumchlorid-Kaliumchloridschmelzen an der Kathode haftendes Titanmetall abzuscheiden. Bei den Versuchen wurde, ähnlich wie von *Brenner*[5] mitgeteilt, auch eine lösliche Titananode im Hinblick auf die Frage der Regenerierung von Abfalltitan verwendet[8]. Während bei der analogen Elektrolyse von Titan(III)-chlorid in Alkalihalogenidschmelzen nach

$$Ti + 2\,TiCl_3 = 3\,TiCl_2$$

bzw. der entsprechenden Komplexe mit den Alkalihalogeniden Titan(II)-chlorid gebildet wird, das dann langsam wieder zu

[7] Über die in den Schmelzen vorliegenden Gleichgewichte siehe *W. C. Kreye* und *H. Kellogg*, J. Electrochem. Soc. **104**, 504 (1957).

[8] Vgl. auch (die kürzlich erschienene Arbeit von) *J. R. Nettle, D. H. Baker jr.* und *F. S. Wartmann*, Bureau Mines, Rep. Investig. 5351, Febr. 1957.

Titanmetall (Dispersion) und höheren Titanchloriden zerfällt, scheint bei Titan(II)-chlorid ein analoger Einfluß[6] durch Bildung von Titan(I)-chlorid nicht zu bestehen. Die Existenz eines Titan(I)-chlorids wurde bisher nur spektroskopisch[9] beobachtet und in derartigen Umsetzungen nicht bewiesen.

Zur Durchführung der Schmelzflußelektrolyse diente das in Abb. 4 dargestellte Reaktionsgefäß. Der Elektrolyt befindet sich in einem Graphittiegel (*G*), der elektrisch beheizt werden kann (*H*). Der Tiegel ist von einem Eisenmantel umgeben, dessen Oberteil wassergekühlt und mit Planschliff (*p*) an den Unterteil des Entladungsgefäßes (Abb. 2) angesetzt wird. Die Zuleitungsdrähte für Heizung (h_1, h_2) und Thermoelement (t_1, t_2) sowie Anode (*A*) sind isoliert und vakuumdicht eingeführt. Die Kathode ist an der Rührwelle (*W*) des Entladungsgefäßes (Abb. 2) angebracht.

Nach Aufschmelzen des Kaliumchlorid-Natriumchlorid-Gemisches läßt man dieses wieder erkalten. Sodann werden Entladungsgefäß und Elektrolysenzelle so verbunden, daß sich die Kathode unmittelbar oberhalb der Schmelze befindet. Ist eine genügende Menge Titan(II)-chlorid hergestellt, so schmilzt man neuerdings auf und bringt Titan(II)-chlorid unter sauerstofffreiem Argon mit Hilfe der Abstreifvorrichtung in die Schmelze ein, so daß diese etwa 6 bis 10% Titan(II)-chlorid enthält. Elektrolysiert wird im Vak. bei 800° und bei Stromdichten von etwa 5—8 A/cm². Nach beendeter Elektrolyse wird die Kathode unter Argon aus der Schmelze gezogen und nach Erkalten mit verdünnter Essigsäure vom Salz befreit. Das abgeschiedene Metall wurde röntgenographisch als Titan identifiziert.

4. Verhalten von Titan(II)-chlorid in nichtwäßrigen Lösungsmitteln

Da Lösungsmittel für Titan(II)-chlorid nicht bekannt sind, wurde sein Verhalten gegenüber einigen nichtwäßrigen Lösungsmitteln bestimmt und die spezifischen Leitfähigkeiten der gesättigten Lösungen gemessen (Tab. 1). Elektrolyse der Lösungen von Titan(II)-chlorid in Benzoylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran und Essigsäureanhydrid mit und ohne Zusatz von Tetraäthylammoniumsalzen führte zu keiner Abscheidung von Titanmetall.

5. Verhalten von Titan(IV)-chlorid- und Dicyclopentadienyltitanchlorid in nichtwäßrigen Lösungsmitteln

Auf der Suche nach weiteren Titan enthaltenden Elektrolytlösungen wurde auch das Verhalten von Titan(IV)-chlorid und Dicyclopentadienyltitanchlorid in nichtwäßrigen Lösungsmitteln untersucht. Dicyclo-

[9] *V. Ramakrishna Rao*, Indian J. Phys. **23**, 535 (1949); erwähnt wird außerdem TiCl bei *Ph. Groß*, U. S. Patent 2 470 306 (1949).

pentadienyltitanchlorid erwies sich als schwer löslich in Trichloräthylen, Chlorbenzol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Tetrahydrofuran, Äthanol, Aceton, Benzol, Toluol und Petroläther und als mäßig löslich in Monoäthanolamin, Triäthanolamin, Äthylendiamin, o-Dichlorbenzol, n-Butanol, Methyläthylketon, Benzylalkohol, Amylacetat, Essigsäureanhydrid, Acetonitril, Nitromethan und Tetralin. Löslichkeit wurde festgestellt in

Tabelle 1. Löslichkeit des Titan(II)-chlorids in einigen nichtwäßrigen Lösungsmitteln

Solvens	$\varkappa$ (Solvens)	$\varkappa$ (ges. Lsg.)	Lösl. g/l	Farbe der Lösung
Formamid	$7{,}62 \cdot 10^{-4}$	$6{,}88 \cdot 10^{-3}$	22,5	grünbraun
Dimethylformamid .	$2{,}96 \cdot 10^{-6}$	$1{,}07 \cdot 10^{-3}$	13,4	braun
Pyridin	$2{,}76 \cdot 10^{-7}$	$5{,}94 \cdot 10^{-5}$	2,1	braun
Äthylendiamin	$7{,}57 \cdot 10^{-6}$	$1{,}48 \cdot 10^{-3}$	gering	zunächst braun*
Nitrobenzol	$< 10^{-8}$	$1{,}7 \cdot 10^{-6}$	gering	dunkelbraun
Acetonitril	$7{,}54 \cdot 10^{-8}$	$7{,}45 \cdot 10^{-4}$	gering	dunkelgrün
Tetrahydrofuran ...	$< 10^{-8}$	$2{,}19 \cdot 10^{-6}$	gering	schokoladebraun
Essigsäureanhydrid .	$1{,}38 \cdot 10^{-6}$	$4{,}57 \cdot 10^{-5}$	4,5	grünbraun
Benzoylchlorid	$1{,}51 \cdot 10^{-6}$	$1{,}71 \cdot 10^{-5}$	gering	braun
Phosphoroxychlorid.	$3{,}80 \cdot 10^{-7}$	$1{,}33 \cdot 10^{-4}$	16,0	dunkelgrün

* Zunächst entsteht unter Bildung weißer Nebel eine braune Lösung. Aus dieser scheidet sich ein weißer Niederschlag aus, wonach die Lösung titanfrei wird.

Die Leitfähigkeitszelle (Pt-Elektroden) wurde mit Planschliff an das Entladungsgefäß angesetzt und durch einen seitlich angebrachten Stutzen mit einer bekannten Menge des Lösungsmittels gefüllt. Sodann wurde unter Argon eine geringe Menge $TiCl_2$ eingebracht (s. oben), durch Rühren gelöst, die Leitfähigkeit bestimmt und abermals etwas $TiCl_2$ hinzugefügt. Nach Bildung eines Bodenkörpers wurde einige Stunden bis zum Konstantwerden der Leitfähigkeit bei 20° gerührt, filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand zu TiO_2 verglüht und gewogen.

Nitrobenzol, Benzonitril, Benzoylchlorid, Pyridin, Formamid und Dimethylformamid. Die Lösungen sind rot gefärbt und mit Ausnahme jener, in welchen (z.T. erst beim Erwärmen) Zersetzung erfolgt (Monoäthanolamin, Triäthanolamin, Äthylendiamin, Pyridin, Formamid und Dimethylformamid).

Ähnlich, wie schon von *Brenner* und Mitarbeitern[10] versucht, wurden derartige Lösungen von Titan(IV)-chlorid oder Dicyclopentadienyltitanchlorid elektrolysiert. In keinem Falle konnte Titanmetall erhalten werden (Tab. 3). In diese Tabelle sind auch einige Versuche mit einem Ti(II)-chlorid-haltigen Elektrolyt mit aufgenommen.

[10] *E. E. Reid, J. M. Bish* und *A. Brenner*, J. Electrochem. Soc. **104**, 21 (1957).

Tabelle 2. Spezifische Leitfähigkeiten der Lösungen des Dicyclopentadienyltitan(IV)-chlorids in einigen nichtwäßrigen Lösungsmitteln (g/l)

Solvens	°C	Spezifische Leitfähigkeit in $Ohm^{-1}\ cm^{-1}$			
		reines Solvens	$c = 1 \cdot 10^{-2}$	$c = 5 \cdot 10^{-2}$	$c = 1 \cdot 10^{-1}$
Monoäthanolamin	20	$1{,}1 \cdot 10^{-5}$	$1{,}0 \cdot 10^{-4}$	$4{,}5 \cdot 10^{-4}$	$7{,}3 \cdot 10^{-4}$
	85		$6{,}0 \cdot 10^{-4}$	$2{,}4 \cdot 10^{-3}$	$4{,}0 \cdot 10^{-3}$
Dimethylformamid	20	$2{,}0 \cdot 10^{-6}$	$1{,}8 \cdot 10^{-5}$	$3{,}1 \cdot 10^{-5}$	$4{,}1 \cdot 10^{-5}$
Nitromethan	20	$8{,}3 \cdot 10^{-6}$	$9{,}1 \cdot 10^{-6}$	$9{,}7 \cdot 10^{-6}$	$1{,}0 \cdot 10^{-5}$
	60		$1{,}2 \cdot 10^{-5}$	$1{,}2 \cdot 10^{-5}$	$1{,}2 \cdot 10^{-5}$
Nitrobenzol	20	$< 10^{-8}$	$3{,}8 \cdot 10^{-7}$	$5{,}5 \cdot 10^{-7}$	$6{,}0 \cdot 10^{-7}$
	85		$6{,}6 \cdot 10^{-7}$	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	$1{,}2 \cdot 10^{-5}$
Acetonitril	20	$1{,}9 \cdot 10^{-6}$	$2{,}5 \cdot 10^{-6}$	$4{,}3 \cdot 10^{-6}$	—
	60		$3{,}5 \cdot 10^{-6}$	$5{,}8 \cdot 10^{-6}$	—
Benzonitril	20	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$
	85		$2{,}2 \cdot 10^{-6}$	$2{,}2 \cdot 10^{-6}$	$2{,}2 \cdot 10^{-6}$
Benzoylchlorid ...	20	$7{,}2 \cdot 10^{-8}$	$2{,}0 \cdot 10^{-7}$	$2{,}3 \cdot 10^{-7}$	$2{,}7 \cdot 10^{-7}$
	85		$2{,}5 \cdot 10^{-7}$	$3{,}4 \cdot 10^{-7}$	$4{,}4 \cdot 10^{-7}$
Benzylalkohol	20	$2{,}8 \cdot 10^{-5}$	$3{,}2 \cdot 10^{-6}$	$7{,}3 \cdot 10^{-6}$	$1{,}1 \cdot 10^{-6}$
Äthylalkohol	20	$3{,}3 \cdot 10^{-7}$	$9{,}3 \cdot 10^{-5}$	—	—
	85		$1{,}6 \cdot 10^{-4}$	—	—
Essigsäure	20	$< 10^{-8}$	$2{,}6 \cdot 10^{-7}$	—	—
	85		$1{,}5 \cdot 10^{-6}$	—	—

Dicyclopentadienyltitanchlorid wurde nach *Wilkinson* und *Birmingham*[11] hergestellt und aus Chlorbenzol umkristallisiert. Das rote Produkt begann bei 280° zu schmelzen, war aber auch bei 310° unter Anzeichen von Zersetzung noch nicht geschmolzen. Dies steht in Einklang mit Angaben von *Summers* und *Uloth*[12], während *Wilkinson* und *Birmingham*[11] einen Schmelzpunkt von 289° angeben. Bei allen Untersuchungen wurde größtes Augenmerk auf Abwesenheit von Wasser gelegt. Bestimmungen des Wassergehaltes erfolgten mit *Karl-Fischer*-Lösung[13].

Tetrahydrofuran wurde zunächst über KOH und $CaSO_4$ getrocknet und sodann über Natrium destilliert. Das Destillat war frei von Peroxyden und enthielt 0,008% Wasser. Über CaO destilliertes Äthanol (Wassergehalt 0,4%) wurde mit Mg und J_2 erhitzt und neuerlich destilliert. Nach Wiederholung enthielt es 0,007% H_2O. Acetonitril wurde nach fünfmaliger Destillation über P_2O_5[14] mit einer 30 cm langen Vigreux-Kolonne von 10 mm Durchmesser mit elektrischer Mantelheizung unter Zusatz von entwässertem K_2CO_3 fraktioniert (Kp. 81,5 bis 82° bei 748 Torr, Wassergehalt 0,11%). Benzylalkohol hatte nach der Vakuumdestillation 0,017% Wasser. Zweimal destilliertes Monochlorbenzol wies einen Gehalt von 0,0007% Wasser auf.

[11] *G. Wilkinson* und *J. M. Birmingham*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 4281 (1954).

[12] *L. Summers* und *R. H. Uloth*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2278 (1954).

[13] *E. Eberius*, „Wasserbestimmung mit *Karl-Fischer*-Lösung", Verlag Chemie, 1954.

[14] *H. Schmidt*, Z. anorg. allg. Chem. **271**, 318 (1953).

Das bei Vakuumdestillation über einer mit Raschig-Ringen aus Glas gefüllten Kolonne unter N_2 übergehende Monoäthanolamin wurde zweimal mit Äther gewaschen und abermals fraktioniert[15], Wassergehalt: 0,05%. Dreimalige Destillation des Formamids über CaO bei 1 Torr führte zu einem 0,018% H_2O

Tabelle 3. Übersicht über Elektrolyse-Versuche in nichtwäßrigen Lösungen

Lösungsmittel	Elektrolyt	Beobachtungen bei der Elektrolyse
Antimon(III)-chlorid.	$TiCl_4$, KCl	Bildung von $TiCl_3$
Antimon(III)-chlorid.	$TiCl_4$, $(CH_3)_4NCl$	Bildung von $TiCl_3$
Phosphoroxychlorid .	$TiCl_4$, $SbCl_5$	schwarzer kathodischer Belag, wird an der Luft braun
Formamid	$TiCl_4$	gelbe Lösung wird violett, brauner Niederschlag
Formamid	$TiCl_4$, $SbCl_5$	Abscheidung von Sb
Formamid	$TiCl_4$, KCl	Gasentwicklung, braune Suspension
Formamid	$(C_5H_5)_2TiCl_2$	brauner Niederschlag
Formamid	$(C_5H_5)_2TiCl_2$, KCl	brauner Niederschlag
Dimethylformamid ..	$(C_5H_5)_2TiCl_2$	schwarzer Niederschlag (21% Ti)
Dimethylformamid ..	$(C_5H_5)_2TiCl_2$, KCl	schwarzer Niederschlag (21% Ti)
Pyridin	$TiCl_4$	nichtmetallischer Belag an Kathode
Pyridin	$TiCl_4$, LiCl	nichtmetallischer Belag an Kathode
Pyridin	$TiCl_4$, KCl	nichtmetallischer Belag an Kathode
Pyridiniumacetat ...	$(C_5H_5)_2TiCl_2$, LiCl	Kathode bleibt blank
Monoäthanolamin ...	$(C_5H_5)_2TiCl_2$	Kathode bleibt blank
Nitrobenzol	$(C_5H_5)_2TiCl_2$	Kathode bleibt blank
Nitrobenzol	$(C_5H_5)_2TiCl_2$, KJ	Kathode bleibt blank
Acetonitril.....	$TiCl_2$	grauer kathodischer Belag, Gasentwicklung
Acetonitril.....	$TiCl_4$, KCl	weißer Belag an der Kathode
Acetonitril.....	$TiCl_4$, $SbCl_3$	Sb-Abscheidung
Aceton	$TiCl_4$, LiCl	Braunfärbung
Methanol	$(C_5H_5)_2TiCl_2$	Katholyt wird tiefblau
Essigsäureanhydrid ..	$TiCl_4$, LiCl, Methylcyclohexan	schwarzer Kathodenbelag ist nicht Titan
Essigsäureanhydrid ..	$TiCl_4$, KCl	Kaliumabscheidung (?)
Essigsäureanhydrid ..	$TiCl_4$, LiCl	Lithiumabscheidung (?)
Tetrahydrofuran	$TiCl_2$	Lösung wird hellgelb
Benzoylchlorid	$TiCl_2$, $(C_2H_5)_4NCl$	Pt-Kathode bleibt blank

enthaltenden Produkt. Dimethylformamid (Merck) mit nur 0,017% H_2O wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Durch mehrmalige Destillation bei 12 Torr konnte Nitrobenzol bis auf 0,0008% H_2O entwässert werden.

[15] *J. A. Riddick* und *E. E. Toops*, „Organic Solvents", Intersci. Publ., New York 1955.

Die Leitfähigkeit des Produktes lag unterhalb 10^{-8} Ohm^{-1} cm^{-1} (Literaturwert: $9 \cdot 10^{-7}$)[16]. Essigsäure (2,05% H_2O) wurde mit Essigsäureanhydrid entwässert und destilliert. Wassergehalt: 0,025%. Essigsäureanhydrid-Reinigung erfolgte durch Destillation in einer Vakuummantelkolonne aus Glas mit Raschig-Ringen[17]. Eine zwischen 114° und 116° übergehende Fraktion von Pyridin (über KOH vorgetrocknet) wurde mit trocknem HCl in $C_5H_5N \cdot HCl$ übergeführt (Apparatur zur Fraktionierung mit versilberter Vakuummantelkolonne). Nach Trocknen über P_2O_5 wurde der Schmelzpunkt im geschlossenen Röhrchen zu 143° gefunden, während 82° in der Literatur angegeben wird[18]. Offenbar war diese Verbindung bisher nicht in reinem Zustand erhalten worden. Aus Monochloressigsäure und $NaNO_2$ hergestelltes Nitromethan wurde über $CaSO_4$ getrocknet und fraktioniert destilliert (Wassergehalt: 0,18%). Äthylendiamin wurde in polarographischer Reinheit verwendet[19].

Für experimentelle Mithilfe sei den Herren Dipl.-Ing. *G. Nahringbauer*, *E. Nedbalek* und *F. Mairinger* gedankt.

[16] *P. Walden*, Z. physik. Chem. **78**, 257 (1912).
[17] *V. Gutmann* und *E. Nedbalek*, Mh. Chem. **89**, 130 (1958).
[18] *E. Wahlin*, Radiometer Polarographics **1**, 76 (1951).
[19] *V. Gutmann* und *G. Schöber*, Mh. Chem. **88**, 206 (1957).

Zur Synthese des β-Aminoäthyl-benzhydryläthers und des N-Benzhydryl-aminoäthanols

Von

M. Pailer und **K. Nowotny**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 5. März 1958)

Es wird gezeigt, daß die bisher in einer Reihe von chemischen und pharmakologischen Arbeiten als β-Aminoäthyl-benzhydryläther (I) beschriebene Verbindung in Wirklichkeit das dazu isomere N-Benzhydryl-aminoäthanol (II) ist.

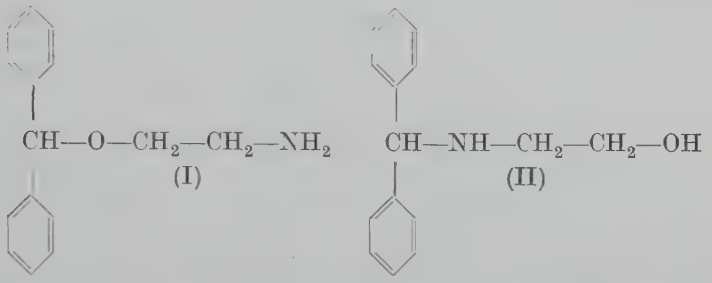
Der β-Aminoäthyläther des Benzhydrols (I) ist der Grundkörper einer Reihe von Verbindungen, die wegen ihrer interessanten pharmakologischen Eigenschaften, besonders ihrer Antihistaminwirkung, heute von der pharmazeutischen Industrie in recht beachtlichen Mengen erzeugt werden. Die Verbindung wurde daher auch schon mehrmals beschrieben, und zwar sowohl ihre Darstellung und pharmakologische Testung als auch ihre Verwendung als Ausgangsmaterial für die Herstellung entsprechender N-substituierter Produkte.

Es erscheint uns deshalb wichtig, darauf hinzuweisen, daß die bisher in der Literatur beschriebene Substanz auf Grund der Darstellungsvorschrift und der jeweils angegebenen charakteristischen Daten nicht der Formel (I) entspricht, also nicht der vermeintliche β-Aminoäthyl-benzhydryläther, sondern das dazu isomere N-Benzhydryl-aminoäthanol (II) ist.

Die vermeintliche Verbindung (I) wurde das erstemal 1945 im Zusammenhang mit einer pharmakologischen Untersuchungsreihe erwähnt[1]. In dieser Arbeit wird der Darstellungsweg der Verbindung nicht angegeben, so daß es uns nicht möglich ist, festzustellen, um welche der in Frage kommenden Substanzen es sich handelt.

[1] *E. R. Loew, M. E. Kaiser* und *V. Moore*, J. Pharmacol. **83**, 120 (1945).

Eine genaue Angabe über die Synthese findet sich in einer Arbeit von *L. H. Sutherland* und Mitarbeitern[2]. Danach wurde Diphenylbrommethan und β-Aminoäthanol mit Na kondensiert und schließlich eine Base vom Schmelzpunkt 73—74° erhalten. Die Verbindung wurde in ähnlicher Weise auch von *J. Illg* und *S. Smoliński*[3] dargestellt und schließlich, in Nacharbeitung der amerikanischen Vorschrift, von *M. Protiva* und Mitarbeitern[4] beschrieben. In dieser Arbeit wird auch der Schmelzpunkt für das Chlorhydrat mit 165—166° angegeben.



(I) (II)

Es sei hier gleich vorweggenommen, daß wir diese Verbindung nach *Sutherland* auch durch direkte Kondensation der beiden Komponenten, also ohne Alkalizusatz, erhielten.

Interessant erscheint auch die Angabe in dem österreichischen Patent Nr. 193 860[5], wonach man aus dieser Verbindung (es wird Schmp. und Schmp. des Chlorhydrates angegeben) durch Alkylierung Antihistamine vom Typ der β-Dialkylaminoäthyl-benzhydryläther, also z. B. durch Methylierung den β-Dimethylaminoäthyl-benzhydryläther, erhalten haben will.

Eine weitere Arbeit, die sich vom pharmakologischen Standpunkt aus mit der vermeintlichen Verbindung (I) beschäftigt, sei noch erwähnt[6].

Wir haben nun die Substanz nach *Sutherland* näher charakterisiert und mit einem von uns auf zwei eindeutigen Wegen hergestelltem β-Aminoäthyl-benzhydryläther (I) verglichen.

Die „*Sutherland*-Substanz" hat den Schmp. 73—74°, liefert ein Hydrochlorid vom Schmp. 165—166°, ein Pikrolonat vom Schmp. 209—210°,

---

[2] *L. H. Sutherland, S. L. Eberlin, J. D. Forsythe, I. F. Halverstadt, J. R. Vaughan jr.* und *R. C. Clapp*, Journ. Org. Chem. **14**, 235 (1949).

[3] *J. Illg* und *S. Smoliński*, Roczniki Chem. **23**, 418 (1949); Chem. Abstr. **45**, 2888i (1951).

[4] *M. Protiva, M. Sustr* und *M. Borovička*, Chem. Listy **45**, **43** (1951); Chem. Abstr. **45**, 9010f. (1951).

[5] Österr. Pat. 193 860 der Fa. Parke, Davis & Co. in Detroit (Michigan, U. S. A.).

[6] *D. M. Aviado jr., R. G. Pontius* und *T. H. Li*, J. Pharmacol. Exptl. Therap. **99**, No. 4, Pt. 1, 425 (1950); Chem. Abstr. **44**, 10155a (1950).

gibt ein Dibenzoat (Schmp. 142°) und zeigt außerdem ein UR-Spektrum, das die Formel (II) bestätigt. Die Verbindung lieferte eine starke Bande bei 3630 K, daneben eine mittlere bei 3450 K und eine Inflexion bei 3350 K. Diese Daten bestätigen bereits die Alkoholgruppierung der Formel (II), für die sich noch weitere Banden nachweisen ließen. Es waren dagegen keine Banden feststellbar, die für eine Äthergruppierung charakteristisch wären. Eine primäre Aminogruppe war durch entsprechende Bandenlage und Bandenform im Valenzschwingungsgebiet nicht nachzuweisen.

Der β-Aminoäthyl-benzhydryläther (I) wurde von uns sowohl durch Umsetzung des β-Bromäthylbenzhydryläthers[7] als auch des Tosylesters von β-Benzhydryloxyäthanol mit Ammoniak hergestellt. Die Verbindung ist ein Öl, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, liefert ein bei 127° schmelzendes Monobenzoat und ein Hydrochlorid vom Schmp. 178—182°. Sie zeigt im UR weder in Lösung noch in homogenem Zustand eine Bande oberhalb 3500 K, so daß eine OH-Gruppe auszuschließen ist. Starke Banden im Gebiet von 1100 K machen die Äthergruppierung außerordentlich wahrscheinlich. Das Benzoylderivat hatte außerdem bei 3470 K eine NH-Frequenz, so daß damit bewiesen ist, daß es sich bei der ursprünglichen Base um ein primäres Amin handelt.

Das β-Benzhydryloxyäthanol wurde von uns durch Kondensation von Diphenylbrommethan mit Na-Glykolat und der Tosylester durch Umsetzung mit Tosylchlorid und KOH in Äther dargestellt.

Experimenteller Teil

Darstellung der „*Sutherland*-Substanz" (II) ohne Zusatz von Alkali

25 ml absol. Äthanolamin und 8,5 g Diphenylbrommethan werden $1^1/_2$ Stdn. auf 140°—150° erhitzt, das Reaktionsgemisch im Vak. am kochenden Wasserbad eingeengt und der Rückstand mit 100 ml 5%iger HCl aufgenommen. Die saure Lösung wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, ammoniakalisch gemacht und dann mit Äther extrahiert. Diesen ätherischen Extrakt trocknet man mit NaCl, dampft den Äther ab und destilliert den Rückstand im Kugelrohr. Der Teil, welcher zwischen 145° und 160°/0,5 Torr (Luftbadtemperatur) übergeht, kristallisiert nach Zugabe von Äther und kann aus Äther-Petroläther umgelöst werden. Schmp. 73°—74°. Ausbeute 3,9 g (d. s. 50% d. Th.).

Hydrochlorid: Schmp. 165°—166°; Pikrolonat: Schmp. 209°—210° (Zers.).
Dibenzoat (aus Äther-Petroläther): Schmp. 142°.

$C_{29}H_{25}NO_3 = C_{15}H_{15}NO(COC_6H_5)_2$. Ber. N 3,22. Gef. N 3,19.

Darstellung des β-Aminoäthylbenzhydryläthers

1. Durch Umsetzung von β-Benzhydryloxyäthylbromid: 5 g β-Benzhydryloxy-äthylbromid werden in etwa 20 ml trockenem, flüssigem Ammoniak gelöst und in einem Bombenrohr 96 Stdn. bei ca. 20° stehengelassen. Der

[7] Brit. Pat. 606 317; Parke, Davis & Co.; Chem. Abstr. **43**, 3462f. (1949).

überschüssige Ammoniak wird abgedampft, der Rückstand mit 50ml 5%iger HCl aufgenommen, diese Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die saure Lösung ammoniakalisch gemacht und abermals ausgeäthert. Den ätherischen Extrakt der ammoniakal. Lösung trocknet man mit NaCl und dampft den Äther ab. Bei der Destillation des Abdampfrückstandes im Kugelrohr geht die Hauptmenge zwischen 130° und 150°/0,5 Torr (Luftbadtemperatur) über. Aus dieser Fraktion kann nach abermaliger Destillation der bei 135°—140°/0,5 Torr übergehende β-Aminoäthyl-benzhydryläther (I) in einer Ausbeute von 2,3g (d. s. 59% d. Th.) erhalten werden.

$C_{15}H_{17}NO$. Ber. N 6,16. Gef. N 5,83.

Das Benzoat des β-Aminoäthyl-benzhydryläthers schmolz, aus Petroläther umgelöst, bei 127°.

$C_{22}H_{21}NO_2 = C_{15}H_{16}NO(COC_6H_5)$. Ber. N 4,23. Gef. N 4,37.

Hydrochlorid. Schmp. 178°—182°.

$C_{15}H_{17}NO \cdot HCl$. Ber. Cl 13,32. Gef. Cl 13,48.

2. Durch Umsetzung des Tosylesters des β-Oxyäthyl-benzhydryläthers mit Ammoniak: a) Darstellung des β-Benzhydryloxyäthanols: 2,3g Na werden in 50ml absol. Methanol gelöst und diese Lösung mit 31g Äthylenglykol versetzt. Dann vertreibt man das Methanol auf dem Wasserbad im Vak. und erhitzt die verbleibende Glykolatlösung mit 24,7g Diphenylbromethan zum Sieden. Das erkaltete Gemisch wird mit Wasser versetzt, ausgeäthert, der Äther zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Den verbleibenden Rückstand destilliert man im Kugelrohr. $Kp._1$: 140°—160° (Luftbadtemperatur). Bei nochmaliger Destillation geht die Hauptmenge zwischen 130° und 140° über. Ausbeute 13g. Zweimal aus Äther-Petroläther umgelöst: Schmp. 65°.

Das Benzoat des Benzhydryloxyäthanols hatte den Schmp. 79°.

$C_{22}H_{20}O_3 = C_{15}H_{15}O_2(COC_6H_5)$. Ber. C 79,51, H 6,02.
Gef. C 79,30, H 6,07.

b) Darstellung des Tosylesters des β-Benzhydryloxyäthanols: 10 g β-Benzhydryloxyäthanol (Schmp. 65°) werden in 100ml absol. Äther gelöst und 6g p-Toluolsulfochlorid zugegeben. Sodann gibt man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 2,2g fein gepulverte KOH in kleinen Portionen zu, rührt noch eine $^1/_4$ Std. weiter und läßt anschließend $^1/_2$ Std. stehen. Schließlich wird Eiswasser zugegeben, die Ätherlösung noch zweimal mit Eiswasser gewaschen, gut getrocknet und eingedampft. Als Rückstand bleiben 14 g roher Tosylester.

c) Umsetzung des Tosylesters mit Ammoniak zum β-Aminoäthyl-benzhydryläther. 5,6g des vorher beschriebenen rohen Tosylesters werden in einem Überschuß (ca. 15ml) trockenem, flüssigem Ammoniak gelöst und in einem Bombenrohr 96 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der ersten Darstellung. Die Ausbeuten waren auf diesem Weg schlechter.

Die Analysen wurden von Doz. Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Instituts der Universität ausgeführt, die UR-Spektren von Dr. *J. Derkosch* aufgenommen.

Neue N_1-substituierte Sulfonamide[1]

V. Mitteilung: 4-Amino- bzw. 4-Methyl-N_1(N-butyrylglycyl)-benzolsulfonamide

Von

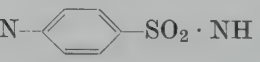
H. Bretschneider und **A. Campidell**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 17. März 1958)

Es wird die Herstellung des N_1-(n)-Butyrylsulfanilamid (III) und des N-(n)-Butyrylglycyltoluolsulfonamid (IV) beschrieben. Keine der Verbindungen zeigte eine blutzuckersenkende Wirkung.

Die Erkenntnis[2], daß einfachen Sulfonamiden vom Sulfoharnstofftyp, wie dem N′-sulfanilyl-N″-n-butylharnstoff I (BZ 55, Nadisan [WZ])



(I)

sowie dem einfach zugänglichen N-′(4-Methylbenzolsulfonyl)-N″-n-butylharnstoff (D 860, Rastinon [WZ])

(II)

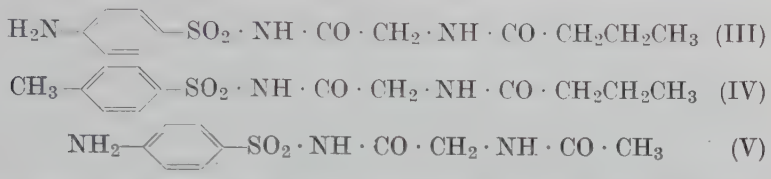
eine therapeutische Bedeutung zufolge ihrer blutzuckersenkenden Wirkung zukomme, veranlaßte diese Studie. Es sollten als zu (I) und (II) entfernt ähnliche Typen, die N_1-(N-Butyrylglycyl)-sulfonamide (III) bzw. (IV), dargestellt werden, zu deren Gewinnung bei der Darstellung des

---

[1] IV. Mitt., Mh. Chem. **87**, 313 (1956).

[2] *H. Franke* und *J. Fuchs*, Dtsch. mediz. Wochschr. **80**, 1449 (1955); *G. Ehrhardt*, Naturwiss. **43**, 93 (1956). Bezüglich historischer Entwicklung und Pharmakologie vgl. *W. Weis*, Subsid. med. [Wien] **8**, 50 (1956); *F. Hoff*, Triangel **1957**, 135.

N_1-(N-Acetylglycyl)-sulfanilamides (V)[3] methodische Vorarbeit geleistet worden war.



Ein Grund mehr war dazu die zu erwartende, für ein Antidiabetikum nur erwünschte chemotherapeutische (antibakterielle) Inaktivität von (III), da (V) sich als praktisch inert in dieser Hinsicht erwiesen hatte.

Der zur Darstellung von (III) und (IV) nötige N-Butyrylglycinäthylester[4] wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *Curtius*[5] für die Herstellung von Acetursäure-äthylester durch Umsatz von n-Butyrylchlorid mit Glycinesterchlorhydrat in Benzol in 81% Ausbeute gewonnen (Vers. 1).

Die Darstellung von (III) erfolgte durch Umsatz annähernd molarer Mengen des Butyrylglycinesters und des Na-Salzes des Sulfanilamids in alkoholischer Lösung (Vers. 2).

Bei der nicht quantitativ vorgenommenen Aufarbeitung wurden 19% Sulfanilamid, 6% einer hochschmelzenden (245°), nicht basischen Verbindung, in welcher ein N_1-N_4-Diacylprodukt vermutet wird, abgetrennt und 39% an gesuchtem, bei 148° schmelzendem (III) erhalten.

Mit wesentlich besseren Ausbeuten (84% d. Th.) wurde analog aus p-Toluolsulfonamid das entsprechende (IV) vom Schmp. 178° erhalten (Vers. 3).

Sowohl (III) wie (IV), die beide eine sehr niedrige Toxizität besitzen (DL_{50} Maus oral > 5000 mg/kg), erwiesen sich bei der Prüfung auf blutzuckersenkende Wirkung an Ratten in der enorm hohen Dosis von 3400 mg/kg per os als unwirksam, im Gegensatz zu (I) (Nadisan) und (II) (Rastinon), die in gleicher Anordnung schon bei 100 mg/kg gut wirksam waren.

Der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Basel, sei für die pharmakologische Prüfung und Übermittlung der Befunde sowie für das fördernde Interesse an dieser Arbeit der Dank ausgesprochen.

Experimenteller Teil

Versuch 1: Darstellung des n-Butyrylglycin-äthylesters:

21,2 g (0,2 Mol) n-Butyrylchlorid (Darstellung nach *Gilman*, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 147) wurden in 180 ml absol. Benzol gelöst und 32,6 g (0,2 Mol) trockenes Glycinesterhydrochlorid (Darstellung nach *C. Harries*, Ann. Chem. **327**, 365 [1903]) zugesetzt. Die Suspension wurde 8—9 Stdn.

---

[3] *H. Bretschneider* und *W. Klötzer*, I. Mitt. dieser Arbeitsreihe, Mh. Chem. **87**, 47 (1956).

[4] Vgl. auch *R. Wiley* und *L. Bennet*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2949 (1949).

[5] *Th. Curtius*, J. prakt. Chemie **94**, 116 (1916).

am Wasserbad rückflußgekocht, wobei langsam HCl frei wurde. Die Lösung wurde dabei etwas dunkel gefärbt und es blieb wenig ungelöste Substanz zurück. Diese wurde durch Filtration der heißen Lösung entfernt und als nicht umgesetztes Glycinesterhydrochlorid identifiziert (5,5 g = 17%).

Die klare Lösung wurde anschließend einer fraktionierten Destillation unterworfen. Aufgefangen wurde die Fraktion von 115—117° bei 0,5 mm Hg[6]. Sie besitzt eine schwach gelbliche Farbe und einen etwas unangenehmen Geruch (Ausb. 28,2 g = 81,5% d. Th.). Bei der Destillation über eine Widmerspirale kann die Substanz als völlig farbloses Öl gewonnen werden.

Versuch 2: Darstellung des N_1-n-Butyrylglycyl-sulfanilamids (III):

Zu einer Lösung von 5,7 g (0,25 Mol) Na in 100 ml absol. Methanol wurden nacheinander 21,2 g (0,12 Mol) Sulfanilamid und 25,5 g (0,15 Mol) Butyrylglycinester gegeben. Der Ansatz wurde unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserbad zum Sieden erhitzt, wobei bereits nach 5 Min. vollständige Lösung eintrat. Nach ca. 4stdg. Kochdauer setzte langsam Kristallisation ein. Der darauf hergestellte Vakuumeindampfrest (100°) wurde in möglichst wenig Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert, wobei ein dicker, weißer Niederschlag ausfiel. Das ganze Gemisch wurde dann mit Kaliumbicarbonat digeriert, bis keine CO_2-Entwicklung mehr zu beobachten war, und die Lösung einige Stdn. im Eisbad stehengelassen. Die Lösung wurde dann vom nicht umgesetzten Sulfanilamid (4 g = 19%) abgenutscht und mit verd. Salzsäure auf pH 6—7 angesäuert. Hierbei fiel ein schmieriger Niederschlag aus, der nach Umlösen aus Alkohol bei 245° schmelzende Kristalle ergab, die auch an anderer Stelle beobachtet wurden (s. u.).

Die Mutterlauge des Niederschlages wurde einige Stdn. im Eisbad abgekühlt, wobei eine weiße, kristalline Substanz ausfiel. Bei kleineren Ansätzen kann diese Verbindung erst nach 10—12stdg. Stehen ausfallen. Die Ausbeute an noch unreinem Produkt betrug 15 g (40,5%). Dieses wurde in ca. 700 ml 10%igem Alkohol in der Hitze gelöst und über Nacht stehengelassen. Es fiel zunächst eine weiße, kristalline Substanz aus, die jedoch nicht das gewünschte N_1-n-Butyrylglycyl-sulfanilamid (III) sein konnte. Sie ist löslich in verd. Kalilauge, langsam löslich in Kaliumbicarbonat, jedoch unlöslich in verd. Salzsäure und läßt sich nicht diazotieren. Sie schmilzt bei 245° und ist identisch mit obenerwähnter Verbindung gleichen Schmelzpunktes. Es handelt sich vermutlich um das diacylierte Produkt, da es einerseits in Kaliumbicarbonat löslich ist, was bei einem am N_1 nicht acylierten Sulfonamid nicht der Fall wäre, andererseits keine freie aromatische Aminogruppe mehr besitzt. Es fiel in einer Gesamtausbeute von ca. 3,5 g an.

Die Mutterlauge der Verbindung vom Schmp. 245° wurde auf ein Drittel eingeengt, wobei das erwünschte N_1-n-Butyrylglycylsulfanilamid (III) in einer Ausbeute von 5,7 g in reiner Form ausfiel. Beide Mutterlaugen wurden vereinigt und wieder auf ein Drittel eingeengt, wobei weitere 8,7 g in reiner Form erhältlich waren. Gesamtausbeute 39% d. Th. Die Analysensubstanz wurde durch mehrmalige Umkristallisation aus Wasser hergestellt. Schmp. 148°.

$C_{12}H_{11}N_3O_4S$ (299,34). Ber. S 10,71, N 14,04. Gef. S 10,71, N 13,90.

Der Nachweis der freien Aminogruppe erfolgte durch Diazotierung und Kupplung.

---

[6] Vgl. *R. Wiley* und *L. Bennet*[4], welche den Ester durch Veresterung des N-Butyrylglycin erhielten und als $Kp._5$ 136° angaben.

Versuch 3: Darstellung des N-n-Butyrylglycyl-p-toluolsulfonamids (IV):

Zu einer Lösung von 4,6 g (0,2 Mol) Na in 100 ml absol. Methanol wurden nacheinander 17,1 g (0,1 Mol) p-Toluolsulfonamid und 20 g (0,12 Mol) Butyrylglycinester gegeben. Der Ansatz wurde dann unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserbad zum Sieden erhitzt, wobei alsbald vollständige Lösung eintrat. Nach 5stdg. Kochdauer wurde die Lösung, aus der sich ein amorpher, nicht abnutschbarer Niederschlag abgesetzt hatte, am Wasserbad im Vak. eingeengt, der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen und die wäßrige, klare Lösung schwach angesäuert. Der dabei gebildete Niederschlag, der aus einem Gemisch an nicht umgesetztem p-Toluolsulfonamid und (IV) bestand, wurde daraufhin abgenutscht und so lange mit einer gesättigten Kaliumbicarbonatlösung digeriert, bis beim Ansäuern des Auszuges kein Niederschlag mehr zu beobachten war. Der Rückstand bestand aus 1,5 g = 8,9% nicht umgesetztem p-Toluolsulfonamid.

Der Bicarbonatauszug wurde dann scharf abgekühlt, klar filtriert und das Filtrat auf pH 5—6 angesäuert, wobei das N_1-n-Butyryl-p-toluolsulfonamid (IV) als weiße, kristalline Substanz ausfiel. Ausbeute an Rohprodukt, welches schon sehr rein war: 25 g (84% d. Th.).

Die Substanz läßt sich sowohl aus wenig Alkohol als auch aus viel Wasser umkristallisieren und fällt aus Wasser in Form großer, weißer Nadeln an. Diese sind nur langsam löslich in Kaliumbicarbonat, unlöslich in verd. Salzsäure, verhältnismäßig leicht löslich in kaltem Alkohol. Die Analysensubstanz wurde durch zweimalige Umkristallisation aus Wasser gewonnen. Schmp. 178°.

$C_{13}H_{18}N_2O_4S$ (298,35). Ber. N 9,39, S 10,75. Gef. N 9,20, S 10,67.

Zur Darstellung der 6-Desoxy-hepturonsäure

Von

V. Prey und **O. Szabolcs**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule in Wien

(Eingegangen am 19. März 1958)

Nach der Tosylestermethode wird in einer Gesamtausbeute von 23 % der Theorie (bezogen auf Glucose) die 6-Desoxy-hepturonsäure gewonnen.

Zur Darstellung dieser bis jetzt noch nicht beschriebenen Verbindung wurden von uns zwei verschiedene Methoden in Aussicht genommen:

A. Die Diazomethansynthese.

B. Die Tosylestersynthese.

Die Anregung für die Diazomethansynthese gab die gelungene Darstellung von 2-Desoxy-heptonsäurelacton durch *Wolfrom* und Mitarb.[1]. Sie gingen dabei von d-Gluconsäure aus und führten sie nach *Major* und *Cook*[2] in das Pentaacetylgluconsäurechlorid über. Durch Umsetzung des Säurechlorides mit Diazomethan nach *Waisbrot*[3] erhielten sie die 1-Diazo-1-desoxyketo-glucoheptulose und aus dieser unter Anwendung der *Arndt-Eistert*-Reaktion das 2-Desoxy-heptonsäurelacton.

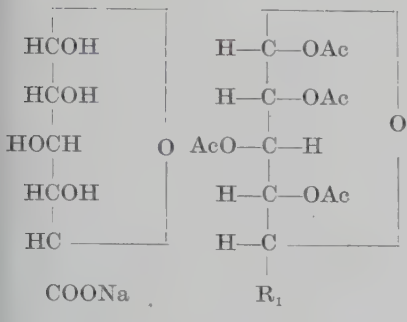
Entsprechend dieser Synthese kam als Ausgangsmaterial für die Darstellung der 6-Desoxy-hepturonsäure das Lacton der Glucuronsäure in Frage, wobei folgende Zwischenprodukte (Formeln I bis VI) zu erwarten waren:

---

[1] *M. L. Wolfrom, D. J. Weisblat, W. H. Zophi* und *S. W. Waisbrot*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 201 (1941); *M. L. Wolfrom, S. W. Waisbrot* und *R. L. Brown*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1701 (1942).

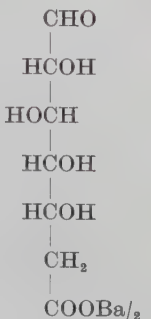
[2] *R. T. Major* und *E. W. Cook*, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 2477 (1936).

[3] *S. W. Waisbrot*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 203 (1941).



I

II: $R_1 = COOH$
III: $R_1 = COCl$
IV: $R_1 = CO—CHN_2$
V: $R_1 = CH_2—COOH$



VI

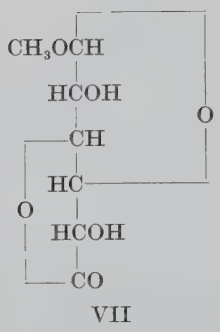
Wir stellen also zuerst das Natriumsalz der Glucuronsäure (I) her und führten dieses mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Toluolsulfonsäure in ein Gemisch von α- und β-Tetraacetylglucuronsäure (II) über; eine Trennung der Isomeren war für die Weiterverarbeitung nicht unbedingt notwendig. Bei der Darstellung von Tetraacetylglucuronsäurechlorid (III) wurde immer eine mehr oder minder starke Verharzung des Reaktionsgemisches beobachtet. Wir nehmen an, daß bei der Behandlung von (II) mit Phosphorpentachlorid die glykosidische Acetylgruppe abgespalten wird, wodurch es zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt (Verharzung).

Wir versuchten daher, die glykosidische OH-Gruppe in der Glucuronsäure durch Methylierung zu schützen und stellten zuerst das β-Methylglucofururonid (VII) dar. Beim Versuch, den Lactonring in (VII) mit Pyridin-Wasser aufzuspalten, erhielten wir bei der nachfolgenden Acetylierung mit Pyridin-Essigsäureanhydrid nur β-Methyl-2,5-diacetyl-glucofururonid (VIII) an Stelle der erwarteten Triacetylverbindung. Die Verbindung (VIII) ist neu und unterscheidet sich in ihren physikalischen Kennzahlen von einer in der Literatur beschriebenen isomeren Verbindung[4].

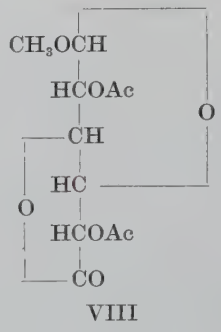
Da die Aufspaltung des Lactonringes durch Pyridin mißlang, versuchten wir, die β-Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofururonsäure (IX) analog der Tetraacetylglucuronsäure aus dem Natriumsalz der β-Methylglucuronsäure durch Acetylieren mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure darzustellen. Wir konnten diese Verbindung leider nur als Sirup isolieren. Durch Umsetzung des Sirups mit Phosphorpentachlorid erhielten wir das ätherlösliche β-Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofururonsäurechlorid (X).

---

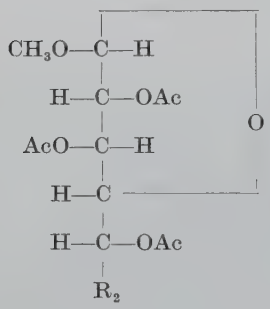
[4] *W. F. Goebel* und *F. H. Babers*, J. Biol. Chem. **110**, 707 (1935).



VII



VIII



IX: $R_2 = COOH$
X: $R_2 = COCl$
XI: $R_2 = CO—CHN_2$

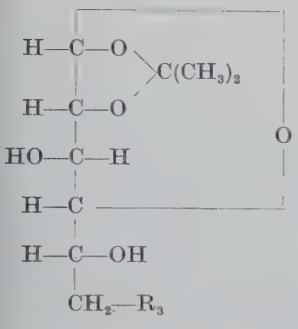
Wir setzten die Säurechloride der Tetraacetylglucuronsäure (III) und der β-Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofururonsäure (X) mit Diazomethan um, erhielten aber in beiden Fällen nur Sirupe, deren Stickstoffgehalt viel niedriger war, als für die entsprechenden Diazoverbindungen (IV) bzw. (XI) berechnet wurde.

B. Wir versuchten daher die Tosylestersynthese, obwohl *Grewe* und *Rockstroh*[5] auf diese Weise nur bis zum Methylglycosid der 6-Desoxy-hepturonsäure kamen, das sie in sirupöser Form erhielten, nicht aber zur freien Säure.

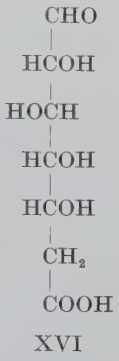
Wir gingen dabei nach folgendem Reaktionsschema vor: d-Glucose wird in ihre Isopropylidenverbindung (XII) und durch Tosylierung in die 1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose (XIII) übergeführt. Diese kann nach *Grewe* und *Rockstroh*[5] mit Kaliumcyanid in das 1,2-Isopropyliden-6-desoxy-hepturonsäurenitril (XIV) umgesetzt werden. Die Verbindung (XIV) ist nach Literaturangaben[5] nur dann in kristalliner Form zu isolieren, wenn man zuerst durch Acetylieren die 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxy-nitrilglucose herstellt, wobei diese in kristalliner Form anfällt. Es gelang uns jedoch, die Verbindung (XIV) auch ohne vorherige Acetylierung in kristalliner Form zu isolieren, wenn wir reinste Ausgangsprodukte verwendeten. Die Verseifung des Nitrils (XIV) führten wir mit Bariumhydro-

[5] *R. Grewe* und *G. Rockstroh*, Chem. Ber. **86**, 536 (1953).

xyd durch und erhielten so das Bariumsalz der 1,2-Isopropyliden-6-desoxy-hepturonsäure (XV) und durch saure Abspaltung der Isopropylidengruppe die freie 6-Desoxy-hepturonsäure (XVI).



XII: $R_3 = OH$
XIII: $R_3 = O—Tosyl$
XIV: $R_3 = CN$
XV: $R_3 = COOBa_{/2}$



XVI

Zum Vergleich führten wir die Verseifung mit Bariumhydroxyd auch an dem acetylierten Nitril durch. Dabei zeigte sich, daß die Reindarstellung der Bariumsalze sowohl der Verbindung (XV) als auch (XVI) auf diesem Wege nur dann gelang, wenn alle Spuren von Essigsäure restlos entfernt wurden.

Einen Vergleich der Ausbeuten nach beiden Methoden zeigt die folgende Tabelle. Die Spalte I bezieht sich auf die Verseifung des acetylierten Nitrils (XVI), die Spalte II auf die des nichtacetylierten Nitrils (XVI). In der Spalte III sind zum Vergleich die Literaturausbeuten angegeben.

Tabelle 1

	Ausbeute (% d. Th.) I	II	III
1,2-Isopropylidenglucose (bez. auf Glucose)		72[8]	55[7]
1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose (XIII)		62[8]	64[5]
1,2-Isopropyliden-6-desoxy-hepturonsäurenitril (XIV)	↓	72	58[5]
1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxy-hepturonsäure-nitril	75	—	76[5]
1,2-Isopropyliden-6-desoxy-hepturonsäure	↓	85	—
6-Desoxy-hepturonsäure (XVI)	51	83	—
Gesamtausbeute (bez. auf Glucose)	17	23	—

Die freien Säuren wurden aus den Bariumsalzen durch Kationenaustausch mit quantitativer Ausbeute dargestellt. Interessant ist die Tatsache, daß die freie 6-Desoxy-hepturonsäure keine große Neigung zur Lactonbildung zeigt.

Da die physikalischen Kennzeichen, die chemischen Analysen und das Molekulargewicht unserer Zwischenprodukte (XII) bis (XIV) mit den von *Grewe*[5] dargestellten Verbindungen übereinstimmen, können wir wohl auch der freien 6-Desoxyhepturonsäure dieselbe Konfiguration zuschreiben, die *Grewe* für seine Verbindungen bewiesen hat.

Experimenteller Teil

1. *Darstellung von Tetraacetyl-glucopyruronsäure*[2]

Ausbeute an Isomerengemisch (α und β) 40% d. Th., Schmp. 116—125° C, $[\alpha]_D^{20} = +64°$ in Chloroform.

2. *Umsetzung von Tetraacetyl-glucopyruronsäure mit PCl_5*

20 g des obigen Gemisches wurden in 200 ccm absol. Äther gelöst und unter gutem Rühren zu 14 g PCl_5, das mit 100 ccm absol. Äther überschichtet war, bei 0° zutropfen gelassen. Nach 12stdg. Reaktion bei 0° wurde der Äther abgedampft, der Rückstand dreimal mit absol. Xylol versetzt und dieses bei 40° Wasserbadtemperatur zweimal im Vak. und das dritte Mal im Hochvakuum abdestilliert; der Rückstand enthielt dann kein $POCl_3$ mehr. Nach Trocknen über P_2O_5 versuchten wir in absol. Äther aufzunehmen, wobei aber nur ein Teil in Lösung ging. Die ätherische Lösung wurde gekühlt, aber auch nach Zugabe von Petroläther konnte keine Kristallisation erreicht werden.

3. *Umsetzung des Reaktionsproduktes von Tetraacetyl-glucopyruronsäure und PCl_5 mit Diazomethan*

Die bei der Umsetzung von Tetraacetyl-glucopyruronsäure und PCl_5 erhaltenen 12,5 g Sirup wurden in 100 ccm absol. Äther gelöst und zu einer ätherischen Lösung von rund 4 g Diazomethan (2,4 Moläquivalent) bei 0° C unter Rührung zutropfen gelassen. Nach 2 Stdn. ließen wir bei 20° C weitere 2 Stdn. nachreagieren. Dann wurde der Äther im Vak. abgesaugt und der Rückstand im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet.

Ein Kristallisationsversuch aus Äther-Petroläther mißlang, es verblieben lediglich 11,5 g Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +56°$ (Chloroform).

$C_{15}H_{18}N_2O_{10}$. Ber. N 7,26%. Gef. N 0,60%.

Wegen des viel zu kleinen Stickstoffgehaltes kann es sich hier höchstens um ein Gemisch von diversen, teilweise stickstoffhältigen Produkten handeln.

4. *Darstellung von β-Methyl-glucofururonid*[6]

5. *Acetylierung von β-Methyl-glucofururonid mit Pyridin-Acetanhydrid*

1,9 g (0,01 Mol) β-Methyl-glucofururonid wurden in 20 ccm Pyridin, das genau 0,18 g (0,01 Mol) Wasser enthielt, gelöst und 24 Stdn. bei 20° C stehengelassen. Durch diese Behandlung sollte der Lactonring aufgespalten und das Pyridinsalz der β-Methyl-glucofururonsäure gebildet werden.

Die Pyridinlösung wurde bei 0° C zu 20 ccm Acetanhydrid unter Vibrorührung während einer Zeit von 4 Stdn. zutropfen gelassen und das Reaktionsgemisch 20 Stdn. bei 20° C stehengelassen. Nachher wurde im Vak. bei einer

[6] *D. D. Phillips*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3598 (1954).

Wasserbadtemperatur von 60° C eingedampft und aus Äther kristallisiert. Ausbeute: 2,6 g (= 95% d. Th.) β-Methyl-2,5-diacetyl-glucofururonid, Schmp. 85—86° C. $[\alpha]_D^{20} = +82{,}0°$ (Chloroform).

$C_{11}H_{14}O_8$ (Molgew. 274,2). Ber. C 48,21%, H 5,14%, CH_3O 11,30%.
Gef. C 47,73%, H 4,97%, CH_3O 11,21%.

6. *Darstellung von β-Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofururonsäure (IX)*

9,5 g (0,05 Mol) β-Methyl-glucofururonid wurden in 100 ccm Wasser gelöst, mit 4,2 g $NaHCO_3$ versetzt und über Nacht bei 20° C stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vak. erhielten wir 10,3 g Natriumsalz. Dieses wurde bei 0° C unter Vibrorührung zu einer Lösung von 8,5 g p-Toluolsulfonsäurehydrat in 60 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 3 Stdn. ging das gelbe Natriumsalz der Uronsäure in Lösung und es schied sich weißes Natriumtosylat aus. Zu dem Reaktionsgemisch wurden dann 150 ccm Chloroform zugegeben und die Lösung dreimal mit je 50 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die Wasserphase schüttelten wir wieder mit Chloroform aus und dampften die vereinigten Chloroformlösungen nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 im Vak. ein; der Rückstand, in Äther aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt, ergab nach Einengen der Ätherlösung keine Kristallisation. Ausbeute: 8 g Sirup (50% d. Th.). Die Verbindung ist isomer mit dem aus der Literatur bekannten β-Methyl-2,3,4-triacetylglucopyruronid; $[\alpha]_D^{20} = +15{,}5°$ (Chloroform).

Ber. CH_3O— 9,3%. Gef. CH_3O— 9,1%.

7. *Umsetzung von β-Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofururonid mit PCl_5*

7 g Triacetyl-β-methyl-glucuronid wurden in 150 ccm absol. Äther gelöst und unter gutem Rühren bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß zu 4,4 g PCl_5, das mit 50 ccm absol. Äther überschichtet war, zugetropft; nach 12stdg. Reaktionszeit wurde bei einer Temperatur unter 20° C im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal mit absol. Xylol versetzt und dieses zweimal bei Wasserbadtemperatur (40° C) im Vak., das dritte Mal im Hochvakuum abdestilliert.

Nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator über P_2O_5 und Ätznatron wurde der Rückstand zur Reinigung noch einmal in absol. Äther gelöst, mit Aktivkohle behandelt, die ätherische Lösung wieder eingedampft und wie oben beschrieben getrocknet. Es wurde lediglich 5 g Sirup erhalten.

8. *Umsetzung des Reaktionsproduktes von β-Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofururonsäure und PCl_5 mit Diazomethan*

Der oben erhaltene Sirup (5 g) wurde in 100 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 4 g Diazomethan in 100 ccm absol. Äther bei 0° C unter Rühren zugetropft, nach 4stdg. Reaktionszeit die Kühlung aufgehoben und bei 20° C noch 20 Stdn. unter Rührung nachreagieren gelassen.

Nach dem Eindampfen der filtrierten Ätherlösung wurde im Vakuumexsikkator über P_2O_5 und Ätznatron getrocknet. Einige Kristallisationsversuche aus Äther-Petroläther ergaben jedoch immer nur einen Sirup (4,4 g).

$C_{14}H_{18}N_2O_9$. Ber. N 7,8%. Gef. N 0,4%.

Nach dem Stickstoffgehalt ist also bloß eine geringfügige Umsetzung vor sich gegangen.

9. *Darstellung der 1,2-Isopropyliden-glucose (XII)*[7, 8]

10. *Darstellung der 1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose (XIII)*[8]

11. *Darstellung des 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxyhepturonsäurenitrils*[5]

12. *Darstellung von 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäurenitril (XIV)*

100 g 1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose und 20 g feingepulvertes KCN wurden in 500 ccm absol. Äthanol und 100 ccm absol. Äther gelöst bzw. suspendiert und die Suspension bei 40° C 24 Stdn. mit dem Vibromischer gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kaliumtosylates behandelten wir die bräunliche Lösung mit Aktivkohle, neutralisierten mit Essigsäure und dampften im Vak. ein. Den Rückstand kristallisierten wir zuerst aus wenig Chloroform und dann aus Chloroform und Benzol um. Ausbeute: 44 g (72% d. Th.). Schmp. 111—112°. $[\alpha]_D^{20} = -15{,}5°$ (Pyridin).

13. *Darstellung von 6-Desoxyhepturonsäure durch Verseifung von 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-desoxyhepturonsäurenitril*

Durch einige Vorversuche mit $Ba(OH)_2$ wurden die besten Bedingungen für die Verseifung und Aufarbeitung wie folgt festgelegt:

6,26 g (0,02 Mol) 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxyhepturonsäurenitril wurden zusammen mit 0,05 Mol $Ba(OH)_2 \cdot 8\ H_2O$ in 200 ccm Wasser suspendiert und unter Vibrorührung 3 Stdn. bei 90° C reagieren gelassen. Nach Beendigung der Verseifung (Aufhören der NH_3-Entwicklung) wurde mit 10 ccm 50%iger H_2SO_4 (0,1 Mol) versetzt und dadurch eine 0,5 nH_2SO_4-Lösung hergestellt. Nach 1 stdg. Reaktionszeit bei 90° C war die Isopropylidengruppe quantitativ abgespalten. Die überschüssige H_2SO_4 neutralisierten wir mit etwa 10 g $BaCO_3$. Das ausgeschiedene $BaSO_4$ konnte nach Zusatz von etwas Aktivkohle in der Wärme gut filtriert werden.

Das klare Filtrat wurde nach Entfernen der Bariumionen mit Amberlite IR 120 im Vak. eingedampft und dadurch von der Essigsäure befreit. Den Rückstand (6-Desoxyhepturonsäure) nahmen wir in Wasser auf, führten mit $BaCO_3$ in das Ba-Salz über und reinigten dieses durch Waschen mit Methanol. Ausbeute an Bariumsalz: 2,8 g (51% d. Th.). $[\alpha]_D^{20} = +19{,}5°$ (Wasser).

$C_{14}H_{22}O_{14}$ (Molgew. 551,7). Ber. Ba 24,90%. Gef. Ba 24,70%.

Durch Kationenaustausch mit Amberlite IR 120 erhielten wir nach Eindampfen im Vak. und Umkristallisieren aus Äthanol die 6-Desoxyhepturonsäure fast quantitativ in reiner kristallisierter Form. Schmp. 175—176° C. $[\alpha]_D^{20} = +47{,}5°$ (Wasser).

$C_7H_{12}O_7$ (Molgew. 208,2). Ber. C 40,38%, H 5,81%. Gef. C 40,30%, H 6,00%.

14. *Darstellung von 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäure durch Verseifung von 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäurenitril*

Zur Verseifung versetzten wir eine Lösung von 22,9 g (0,1 Mol) 1,2-Isopropyliden-6-cyanglucose (XIV) in 200 ccm Wasser mit 15,8 g $Ba(OH)_2 \cdot 8\ H_2O$ (0,05 Mol) bei 90° C unter Vibrorührung. Das entstandene Am-

[7] *E. M. Fry*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3915 (1955).
[8] *O. Szabolcs* und *V. Prey*, Mh. Chem. **88**, 1112 (1957).

moniak wurde von Zeit zu Zeit abgesaugt. Nach etwa 4 Stdn. war alles $Ba(OH)_2$ umgesetzt. Das Reaktionsgemisch versetzten wir mit 800 ccm Äthanol und brachten es zur Kristallisation (Kühlschrank).

Trat keine oder nur geringe Kristallisation ein, so dampften wir im Vak. noch einmal auf etwa 100 ccm ein und versetzten mit 1000 ccm Äthanol.

Nach Waschen mit Alkohol und Trocknen im Vakuumexsikkator erhielten wir 26,8 g (85% d. Th.) weißes kristallines Bariumsalz (XV). $[\alpha]_D^{20} = -18{,}0°$ (Wasser).

$C_{20}H_{30}O_{14}Ba$ (631,8). Ber. Ba 21,73. Gef. Ba 21,70.

Durch Kationenaustausch mit Amberlite IR 120 erhielten wir daraus quantitativ die freie Säure (XVI). Schmp. 132—133° C. $[\alpha]_D^{20} = -10{,}6°$ (Wasser).

$C_{10}H_{16}O_7$ (Molgew. 248,2). Ber. C 48,79%, H 6,48%. Gef. C 47,95%, H 6,64%.

15. *Darstellung von 6-Desoxyhepturonsäure aus dem Bariumsalz der 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäure*

31,5 g (0,05 Mol) des Bariumsalzes der Monoacetondesoxyhepturonsäure wurden in 300 ccm 0,5 n H_2SO_4 gelöst und 2 Stdn. bei 90° C unter Vibrorührung reagieren gelassen; die noch heiße Lösung wurde mit $BaCO_3$ neutralisiert, filtriert und das Filtrat im Vak. eingedampft.

Eine Kristallisation aus Wasser-Äthanol, wie bei der Monoacetonverbindung, gelang nicht. Der Rückstand wurde daher durch Verreiben mit Methanol gereinigt.

Ausbeute an Bariumsalz (XV): 23 g (83% d. Th.). $[\alpha]_D^{20} = +19{,}5°$ (Wasser).

$C_{14}H_{22}O_{14}Ba$ (Molgew. 551,7). Ber. Ba 24,90%. Gef. Ba 24,60%.

Aus dem Bariumsalz erhielten wir nach Ionenaustausch mit Amberlite IR 120 und Eindampfen, Umkristallisieren aus Alkohol die freie Säure (XVI) quantitativ in kristallisierter Form. Schmp. 175—176° C. $[\alpha]_D^{20} = +47{,}5°$ (Wasser).

$C_7H_{12}O_7$ (Molgew. 208,2). Ber. C 40,38%, H 5,81%, SZ 269.
Gef. C 40,36%, H 5,85%, SZ 267.

Synthesen partiell hydrierter Aminonaphthoesäuren

I. Mitteilung: Über zwei stereoisomere ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäuren-(1)

Von

H. Bretschneider und **K. Hohenlohe-Oehringen**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 17. März 1958)

Es wird eine 3-stufige Synthese der beiden stereomeren ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäuren-(1), vom 1-Brom-2-acetaminonaphthalin ausgehend, beschrieben.

Als Startmaterial für weitere Synthesen wurde die 2-Amino-tetrahydronaphthoesäure gebraucht, für welche eine möglichst rationelle Darstellungsweise gesucht wurde.

Abschnitt I

Versuch einer neuen Synthese der 2-Aminonaphthoesäure-(1): Es war geplant, eine neue Synthese der bereits beschriebenen 2-Aminonaphthoesäure-(1)[1, 2] auszuarbeiten, um diese dann in die ac-Tetrahydroverbindung überzuführen. Als leicht zugängliche Ausgangssubstanz wurde das 1-Brom-2-acetaminonaphthalin (I)[3, 4] gewählt, aus welchem durch Um-

[1] *P. Friedlaender* und *S. Littner*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **48**, 333 (1915).
[2] I. G. Farbenindustrie A. G. (*K. Köberle* und *K. Maurach*), D. R. P. 622 308; Chem. Zbl. **1936** I, 2837.
[3] *H. Franzen* und *A. Eidis*, J. prakt. Chem. [2] **88**, 760 (1913).
[4] *J. S. Whitehurst*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 230.

satz mit Cu-Cyanid das Nitril (II) in guter Ausbeute erhalten wurde (Vers. 1). (II) und die entsprechende entacylierte Verbindung (III) erscheinen bereits in der Literatur[5, 6], jedoch ohne nähere Angaben bezüglich der Darstellung und Eigenschaften.

Sämtliche Versuche, die Nitrilgruppe in (III) zu verseifen, schlugen fehl und führten wieder zur Isolierung von Ausgangssubstanz. Aus der Unmöglichkeit, das 2-Aminonaphthonitril (III) durch verseifende Agentien zu verändern sowie der vollkommenen Unlöslichkeit von (III) in Säuren trotz der freien Aminogruppe, muß auf eine starke Interferenz der beiden Substituenten in 1- und 2- Stellung (H-Brücke) geschlossen werden. Eine Ringisomerisierung zu Naphthopyrazol, wie zuerst angenommen wurde, ist nicht eingetreten, da sich das 2-Aminonaphthonitril (III) glatt zu einem Diacetat (IV) acetylieren ließ (Vers. 3), welches wieder zum Amin (III) rückverseifbar ist. Dasselbe Diacetat konnte auch durch Acetylierung von (II) erhalten werden. Schließlich gibt (III) mit Benzaldehyd eine Benzylidenverbindung (Vers. 4), deren Analyse (1 Mol Benzaldehyd auf 1 Mol III) ebenfalls beweisend dafür ist, daß in (III) eine freie, primäre Aminogruppe vorhanden ist.

Es genügt jedoch die bloße Annahme einer Art sterischer Hinderung durch Kern, peri-CH und o-Aminogruppe, um die Unverseifbarkeit der Nitrilgruppe zu erklären.

Bei saurer Behandlung des 2-Acetaminonaphthonitrils (II) erhält man in quantitativer Ausbeute (Vers. 5) eine zum Ausgangsmaterial isomere Verbindung (V), für welche — auf Grund analoger Reaktionen[7, 8] die Struktur eines Benz-chinazolons angenommen wird.

Diese Reaktion stellt somit eine bequeme Darstellungsmöglichkeit der noch unbekannten Stoffklasse der 2-Alkyl-5,6-benzchinazolone-(4) dar.

Abschnitt II

Reduktion des 2-Acetaminonaphthonitrils (II) zur ac-Tetrahydroverbindung: Da die Verseifung des 2-Aminonaphthonitrils (III) zu 2-Aminonaphthoesäure nicht gelungen war, wurde in der Reaktionsplanung eine Umgruppierung vorgenommen und die Hydrierung zum Tetralinsystem vor der Verseifung der Nitrilgruppe angesetzt. Guten Erfolg brachte die Reduktion des 2-Acetaminonaphthonitrils (II) mit Na-Amalgam im wäßrigen Medium (Vers. 6). Es erfolgte glatt eine Aufnahme von vier Wasserstoff-

---

[5] *L. A. Krol, P. E. Verkade* und *B. M. Wepster*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **71**, 545 (1952).

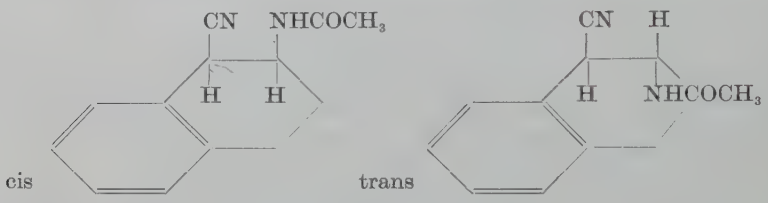
[6] I. G. Pat. Fr. 828 202, Chem. Abstr. **33**, 176[9] (1939).

[7] *J. Pinnow* und *C. Sämann*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **29**, 623 (1896).

[8] *St. v. Niementowski*, J. prakt. Chem. [2] **51**, 564 (1895).

atomen und nach einmaliger Umkristallisation aus Alkohol wurde in 83%-iger Ausbeute ein Gemisch der beiden stellungsisomeren ac-Tetrahydro-2-acetaminonaphthonitrile (VI und VII) erhalten. Die überraschende sofortige Aufnahme von 4 H-Atomen, welche für die Amalgam-Reaktion eines Naphthalinsystems in wäßrigem Medium u. W. noch ohne Parallele dasteht[9, 10], ist vielleicht damit zu erklären, daß wohl primär 2 H-Atome in die 1,4-Stellung addiert werden, jedoch infolge der starken Konjugationstendenz der Nitrilgruppe sofort eine Umlagerung der Doppelbindung in Δ^1-Stellung und weiterhin Reduktion dieses durch die funktionellen Gruppen stark aufgelockerten Systems eintritt.

Beim ac-2-Acetaminotetrahydronaphthonitril-(1) sind zwei Racemate möglich.



Bei der Amalgam-Reduktion von (II) bildeten sich beide Racemate im ungefähren Verhältnis 2 (höher schmelzendes Isomeres):1 (tief schmelzendes Isomeres).

Die Verbindung (VI) (Schmp. 200°) ist infolge ihrer schwereren Löslichkeit leicht rein zugänglich. Wir erhielten sie in 38%iger Ausbeute, bezogen auf (II), durch einmalige Umkristallisation des nach Vers. 6 erhaltenen Isomerengemisches. Dagegen erforderte die Isolierung der reinen Verbindung (VII) (Schmp. 153°) aus den Mutterlaugen von (VI) eine mindestens 6—7mal wiederholte, fraktionierte Kristallisation aus verd. Alkohol, wobei naturgemäß große Ausbeuteverluste eintraten.

Abschnitt III

Verseifung von (VI) und (VII) zu den entsprechenden ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1)

1a. *Verseifung und Veresterung des hochschmelzenden Isomeren (VI):* Wie orientierende Vorversuche der Verseifung und Veresterung des Nitriles (VI) zeigten, ist die Cyangruppe im Gegensatz zur vollaromatischen Verbindung an und für sich nicht schwer angreifbar, jedoch bereitete es infolge

[9] *H. H. Püschner*, Diss. Univ. Innsbruck (1954).
[10] *J. Seibl*, Diss. Univ. Innsbruck (1955); wird später veröffentlicht.

der großen Tendenz der entacylierten, hochschmelzenden Aminosäure (VIII) und ihres Esters (VIIIa), im neutralen und namentlich im alkalischen Medium unter Bildung von Dihydronaphthoesäure (IX) zu desaminieren, einige Schwierigkeiten, die richtigen Reaktionsbedingungen für Verseifung und Veresterung zu finden. Alkalisch reagierende Agentien kamen also nicht in Frage. Bei Verwendung von alkohol. Salzsäure blieb die Verseifung auf der Stufe des 2-Acetaminotetrahydronaphthoesäureamids (VIIIb) stehen (Vers. 7). Endlich konnte in verd. HCl (2 vol. HCl: 1 vol. H_2O) das geeignete Agens gefunden werden, mit welchem aus dem Nitril (VI) durch 7stdg. Behandlung am Rückflußkühler die Aminosäure (VII) in über 80%iger Ausbeute erhalten wurde (Vers. 8). Die *E.-Fischer*-Veresterung der Aminosäure (VIII) führte nahezu quantitativ zum Esterchlorhydrat (VIIIa), welches in wäßriger Lösung stabil ist. Es gelang jedoch nicht, durch Versetzen der Lösung des Chlorhydrates mit Bicarbonatlösung und Aufnahme der basischen Bestandteile in Äther die Esterbase zu isolieren, da diese selbst schon bei 20° in ätherischer Lösung innerhalb 10—20 Min. spontan und quantitativ Ammoniak abspaltete, so daß bei derartigen Versuchen nur Δ^1-Dihydronaphthoesäureester (IX) erhalten werden konnte (Vers. 9).

Da das Chlorhydrat des Esters sich infolge Hygroskopizität und ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse schlecht zur Analyse eignete, wurde direkt aus dem rohen Esterchlorhydrat durch Formylierung mit Formamid[11] der ac-2-Formylaminotetrahydronaphthoesäureäthylester-(1) (VIIIc) dargestellt (Vers. 10), welcher auch stimmende Analysenwerte lieferte.

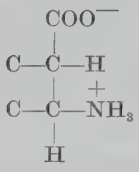
Zur Stützung der Konstitution der in diesem Abschnitt geschilderten Verbindungen wurde auf anderem Wege[10] die ac-2-Acetaminotetrahydronaphthoesäure (Schmp. 216—217°) und deren Methylester (Schmp. 97°) dargestellt, welche mit den entsprechenden, gleich hoch schmelzenden Derivaten von (VIII, VIIId) und (VIIIe) (Vers. 11 und 12) keine Schmelzpunktsdepression gaben.

1b. *Zur Stabilität der Aminosäure (VIII) und ihrer Derivate:* Aus der vorangehenden Beschreibung der Aminosäure (VIII) und ihrer Derivate ergibt sich, daß diese dann besonders leicht Ammoniak abspalten, wenn in ihnen die Aminogruppe nicht durch Acyl geschützt ist oder salzartig gebunden vorliegt. Diese Eigenschaft entspricht ganz dem Verhalten einer β-Aminosäure. Im sauren Bereich ist die 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (Schmp. 220—230°; Zers.) verhältnismäßig stabil. Als stabile Strukturen erweisen sich somit das Zwitterion (a), das Anion der Acetamidosäure (b), das Aminosäurechlorhydrat (c) und der Formyl-

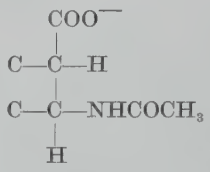
---

[11] *A. Galat* und *G. Elion*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 1566 (1943).

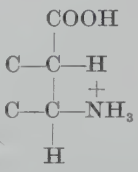
aminoester (d). Instabil hingegen sind in wäßriger Lösung das Aminosäureanion (e) und der freie Aminosäureester (f).



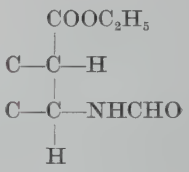
(a)



(b)

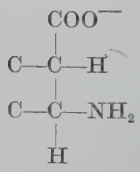


(c)

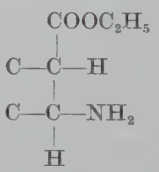


(d)

stabil



(e)

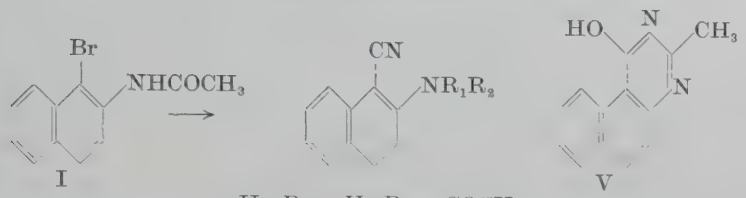


(f)

instabil

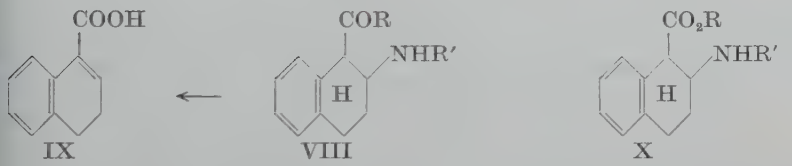
2. *Verseifung des tiefschmelzenden Isomeren (VII) zur tiefschmelzenden Aminotetrahydronaphthoesäure (X).* Die Verseifung des tiefschmelzenden Nitrils (VII) wurde in gleicher Weise vorgenommen wie für die Verseifung von (VI) angegeben (Vers. 13) und die Aminosäure (X) in guter Ausbeute erhalten. Zur rationellen Gewinnung der tiefschmelzenden 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (X) eignet sich jedoch ihre Darstellung aus dem Nitril (VII) schlecht, da dieses Nitril nur in mäßiger Ausbeute (etwa 10%) aus dem Isomerengemisch der Reduktion nach Vers. 6 rein erhalten werden kann. Durch eine geeignete Versuchsanordnung, welche sich die leichte Desaminierbarkeit der hochschmelzenden Aminosäure zunutze macht, wurde jedoch die tiefschmelzende Aminosäure leicht und in relativ guter Ausbeute (30%) direkt aus dem Gemisch der stereoisomeren Nitrile (VI) und (VII) zugänglich (Vers. 14). Die tiefschmelzende Aminosäure (X) wurde mit alkohol. Salzsäure in fast quantitativer Ausbeute verestert (Vers. 15). Sowohl bei der Säure (X) wie beim Ester (Xa) konnte keine Neigung zur Desaminierung beobachtet werden. Dieses Verhalten unterscheidet die Verbindungen der hochschmelzenden wesentlich von denen der tiefschmelzenden Reihe und kann als Ansatzpunkt für Versuche zur Konfigurationszuteilung auf die hoch- und tiefschmelzende Reihe benützt werden.

Formelübersicht



II: $R_1 = H$, $R_2 = COCH_3$
III: $R_1 = R_2 = H$
IV: $R_1 = R_2 = COCH_3$

hochschmelzende Reihe tiefschmelzende Reihe



VIII: $R = OH$, $R' = H$
VIII a: $R = OC_2H_5$, $R' = H$
VIII b: $R = NH_2$, $R' = COCH_3$
VIII c: $R = OC_2H_5$, $R' = CHO$
VIII d: $R = OH$, $R' = COCH_3$
VIII e: $R = OCH_3$, $R' = COCH_3$

X: $R = H$, $R' = H$
X a: $R = C_2H_5$, $R' = H$

Anhangsweise sei eine abnormale Reaktion des hochschmelzenden N-Acetylaminosäuremethylesters (VIII e) erwähnt, wobei betont sei, daß das Verhalten der isomeren tiefschmelzenden Verbindung nicht untersucht wurde. Der Ester reagiert nämlich mit Piperidin nicht unter Bildung des gesuchten Piperidids, sondern zu N-Methylpiperidin und freier Acetaminosäure (Vers. 16).

Der Mechanismus der Reaktion stellt also eine *Alkylsauerstoffspaltung* des Esters dar bzw. der Ester wirkt als Alkylierungsmittel. Alkylsauerstoffheterolysen von Carbonsäureestern, für welche die Struktur des Säureteiles verantwortlich ist, scheinen noch wenig untersucht zu sein (vgl. *Davies* und *Kenyon*[12] und *Hammett* und *Pfluger*[13]). Der Grund für dieses

[12] *A. G. Davies* und *J. Kenyon*, Quart. Rev. [Chem. Soc., London] **9**, 203 (1955).

[13] *L. P. Hammett* und *H. L. Pfluger*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 4079 (1933).

Verhalten des Esters (VIIId) dürfte wahrscheinlich sterischer Natur sein. Die sterischen Voraussetzungen gestatten räumlich einerseits die Ausbildung einer die Positivierung der Methylgruppe begünstigenden H-Brücke, andererseits verwehren sie den Zutritt der Aminmolekel zu dem Carbonyl-C-Atom und lassen nur eine Reaktion an der „Peripherie", dem Esteralkyl, zu.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 2-Acetaminonaphthonitril-(1) (II)

24 g 1-Brom-2-acetaminonaphthalin (I) wurden in einem 100 ml-Kolben mit 10 g trockenem Kupfercyanid vermischt und 10 g wasserfreies Pyridin zugegeben. Der Kolben wurde mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr versehen und im Ölbad von 200° Badtemp. 3 Stdn. erhitzt. Die dunkel gefärbte Schmelze wurde heiß auf ein Blech ausgegossen, nach dem Abkühlen auf 0° durch Biegen des Bleches abgelöst und in einer Reibschale fein zerrieben. Das pulverisierte Reaktionsprodukt wurde 2 Stdn. mit 160 ml halbkonzentriertem Ammoniak geschüttelt, um die Kupfersalze in Lösung zu bringen und den Pyridinkomplex zu zerstören; das abgesogene Reaktionsprodukt wurde auf der Nutsche gründlich mit verd. Ammoniak behandelt und mit Wasser gewaschen, in 150 ml Alkohol gelöst und heiß filtriert. Beim Erkalten wurde das Nitril in langen weißen Nadeln erhalten. Sollte es durch Spuren von Kupfersalzen noch etwas gefärbt sein, so kann man diese durch nochmaliges Durchschütteln mit halbkonzentriertem Ammoniak restlos entfernen. Ausbeute 16 g (d. s. 84% d. Th.).

Zur Analyse wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert:

$C_{13}H_{10}N_2O$ (210,23). Ber. C 74,27, H 4,80, N 13,33.
Gef. C 74,11, H 4,97, N 13,26.

(II) kristallisiert in langen, farblosen, seidigen Nadeln vom Schmp. 164°, ist schwer löslich in Wasser, mittel gut in Alkohol, unlöslich in Äther, unlöslich in Bicarbonat- und Sodalösung, leicht löslich in eiskalter starker Natronlauge, etwas löslich in kalter verd. Natronlauge.

Versuch 2: 2-Aminonaphthonitril-(1) (III)

16 g Acetaminonitril (II) wurden in 200 ml n-Natronlauge gelöst und 15 Min. am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Aminonaphthonitril abfiltriert, erst mit Natronlauge und dann gründlich mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus ca. 80 ml Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 14 g vom Schmp. 132—133°.

Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert:

$C_{11}H_8N_2$ (168,21). Ber. C 78,37, H 4,97, N 16,75.
Gef. C 78,43, H 4,93, N 16,82.

(III) ist leicht löslich in Alkohol und Äther, kann aus Wasser, verd. Alkohol oder aus viel Benzin umkristallisiert werden und zeigt in alkohol. Lösung starke bläuliche Fluoreszenz. In Säuren ist das Aminonaphthonitril (III) unlöslich.

Versuch 3: 2-Diacetylaminonaphthonitril-(1) (IV)

1 g Aminonaphthonitril (III) wurde in 2 ml Essigsäureanhydrid und 3 ml absol. Pyridin 2 Stdn. am kochenden Wasserbad erhitzt. Der darauf im Vak. hergestellte Eindampfrückstand wurde zwischen Äther und verd. HCl ver-

teilt. Der mehrmals mit verdünnter HCl und schließlich mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherauszug hinterließ farblose Kristalle, die aus Alkohol umkristallisiert wurden: 0,8 g vom Schmp. 111—113°.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert:

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,27). Ber. C 71,41, H 4,80, N 11,11, CH_3CO— 33,40.
Gef. C 71,33, H 4,91, N 11,36, CH_3CO— 34,00.

Versuch 4: 2-Benzaliminonaphthonitril-(1)

1 g 2-Aminonaphthonitril-(1) (III) wurde mit 4 ml Benzaldehyd 2 Stdn. am kochenden Wasserbad erhitzt. Das durch die Kondensation frei gewordene Wasser und der überschüssige Benzaldehyd wurden im Vak. entfernt und der Rückstand zweimal aus 20 ml Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 1,1 g, gelbe Nadeln vom Schmp. 112—113°.

Zur Analyse wurden 250 mg Benzalverbindung 1 Stde. mit 10 ml n-HCl im offenen Gefäß am siedenden Wasserbad erhitzt, dann der Rest Benzaldehyd durch kurze Wasserdampfdestillation entfernt. Nach dem Erkalten wurde das Aminonaphthonitril in eine gewogene Fritte abfiltriert und nach dem Trocknen gewogen:

Ber. 166 mg. Gef. 165 mg.

Versuch 5: 2-Methyl-5,6-benzchinazolon-(4) (V)

2 g Acetaminonaphthonitril (II) wurden in 50 ml absol. Alkohol unter gelindem Erwärmen gelöst und durch 2 Stdn. trockenes HCl-Gas eingeleitet. Etwa 10 Min. nach Beginn des Einleitens begannen sich Kristalle abzuscheiden. Nach 2 Stdn. wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch $^1/_2$ Stde. am Rückflußkühler erhitzt, dann heiß filtriert und der Niederschlag mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 2 g.

Zur Analyse wurde aus viel Wasser umkristallisiert:

$C_{13}H_{10}N_2O$ (210,23). Ber. C 74,27, H 4,80, N 13,33, akt. H. 0,48.
Gef. C 74,08, H 4,98, N 13,47, akt. H. 0,43.

Die Verbindung (V) kristallisiert aus Alkohol in farblosen Plättchen, aus Wasser in Nadeln, beginnt bei 200° zu sublimieren und schmilzt bei 303°. Sie ist schwer löslich in Alkohol, etwas leichter in Wasser, in Säuren schwerer löslich als in Wasser, gut löslich in Pyridin, unlöslich in Äther; reagiert in wäßriger Lösung schwach sauer (pH 5—6), gibt keine Eisenchloridreaktion, ist in Sodalösung und Ammoniak unlöslich, aber löslich in verd. Alkalilauge. Wird durch Kochen mit konz. Kalilauge nicht verändert und kann aus der alkalischen Lösung mit CO_2 gefällt werden.

Versuch 6: ac-2-Acetamino-tetrahydronaphthonitril-(1) (VI und VII).

Zu 25 g Acetaminonaphthonitril (II), in 200 ml Wasser suspendiert, wurden zuerst 200 g zerkleinertes 3%iges Natriumamalgam (bereitet aus sorgfältig gereinigtem[14] Quecksilber) gegeben und der Kolbeninhalt kräftig geschüttelt. Bald begann unter Eigenerwärmung die Reaktion. Durch Wasserzugabe bis zu 600 ml und gelegentliches Abkühlen unter der Wasser-

[14] Die Amalgamreduktion geht nur gut, wenn das Quecksilber vor der Amalgambereitung sorgfältig gereinigt wurde. Aus einem 25 g-Ansatz unter Verwendung unreinen Natriumamalgams (Spuren Kupfer) wurden z. B. nur 2 g Reduktionsprodukt gewonnen. Das übrige waren Ausgangsmaterial (II) und dessen Verseifungsprodukt (III).

leitung wurde die Reaktionstemperatur unter 40° gehalten. Sorgt man nicht für Kühlung, dann steigt die Temperatur auf 60—70° und die Ausbeute wird durch Nebenreaktionen beträchtlich vermindert. Innerhalb $^1/_2$ Stde. werden weitere 550 g Natriumamalgam zugegeben und anschließend noch $^1/_2$ Stde. geschüttelt. Das 2-Acetaminonaphthonitril, welches zu Beginn der Reaktion in dem wäßrigen Medium suspendiert ist, geht allmählich — bei zunehmender OH^--Konzentration — in Lösung. In gleichem Maße fällt das alkaliunlösliche ac-2-Acetaminotetrahydronaphthonitril aus. Nach 1stdg. Schütteln ist die Reaktion beendet. Es wird filtriert, mit verd. Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen und aus 120 ml Alkohol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Beim Abkühlen auf Wasserleitungstemperatur wurden 9,5 g bis 10,5 g (38—42% d. Th.) an reinem ac-2-Acetaminotetrahydronaphthonitril (VI) vom Schmp. 200° erhalten.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert:

$C_{13}H_{14}N_2O$ (214,26). Ber. C 72,87, H 6,59, N 13,08.
Gef. C 72,68, H 6,50, N 13,22.

Die Verbindung (VI) kristallisiert aus Alkohol in farblosen kubischen Kristallen vom Schmp. 200°, ist mittel gut löslich in Alkohol, unlöslich in Äther, in Benzol schwer, in Dioxan und Tetrahydrofuran wenig löslich, leicht löslich in konz. HCl.

Zur Gewinnung des *tiefschmelzenden Isomeren (VII)* wurde die Mutterlauge des ersten Kristallisates aus der Amalgamreduktion auf die Hälfte des Volumens eingeengt und durch Wasserzugabe 11,5 g eines Gemisches der beiden isomeren Nitrile (VI) und (VII) gefällt. Aus diesem Isomerengemisch konnte durch 6—7mal wiederholte fraktionierte Kristallisation aus 50%igem Äthanol das zweite Isomere (VII) rein erhalten werden.

Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert:

$C_{13}H_{14}N_2O$ (214,26). Ber. C 72,87, H 6,59, N 13,08.
Gef. C 73,08, H 6,77, N 13,19.

Die Verbindung (VII) kristallisiert aus verd. Alkohol in Nadeln vom Schmp. 153°, ist leicht löslich in Alkohol, etwas löslich in Äther, mittel gut in 50%igem Alkohol.

Versuch 7: ac-2-Acetylamino-tetrahydronaphthoesäureamid (VIIIb)

1 g Nitril (VI) wurde in 10 ml Äthanol gelöst und dann bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet. Schließlich wurde 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach Beendigung des Erhitzens wurde der Alkohol im Vak. entfernt und der inhomogene, von festen Anteilen durchsetzte ölige Rückstand mit 20 ml Äther extrahiert. In der ätherischen Fraktion waren 0,1 g Dihydronaphthoesäureester. Die ätherunlöslichen Anteile wurden mit 40 ml Wasser behandelt, wobei nach vorübergehender Lösung ein kristalliner Niederschlag ausfiel. Ausbeute 0,6 g vom Schmp. 280—285° (Zers.).

Zur Analyse wurde aus konz. salzsaurer Lösung mit Wasser mehrmals gefällt und bei 90°/0,5 mm 10 Stdn. getrocknet.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,30). Ber. C 67,24, H 6,90, N 12,07.
Gef. C 67,57, H 6,78, N 12,04.

Die Verbindung (VIIIb) ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, unlöslich in Wasser, Alkali und verd. Säuren, löslich in konz. HCl, sowohl wäßriger wie alkoholischer, wird durch Kochen mit Kalilauge nicht verändert.

Hochschmelzende ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure und Derivate

Versuch 8: ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) (VIII)

11,5 g Acetaminotetrahydronaphthonitril (VI) wurden in 50 ml konz. HCl gelöst und zur Lösung 25 ml Wasser gegeben. Dabei fiel ein Teil des Nitriles wieder aus. Die Mischung wurde auf dem Drahtnetz am Rückflußkühler erhitzt. Nach 5—6stdg. Kochen begann aus der anfangs klaren Lösung das in starker Salzsäure schwer lösliche Aminosäurechlorhydrat auszukristallisieren. Nach 7 Stdn. wurde abgebrochen und das Aminosäurechlorhydrat der Kristallisation in der Kälte überlassen. Nach 1 Stde. wurde filtriert, mit konz. HCl gewaschen und möglichst trockengesaugt. Der Filterkuchen wurde, ohne ihn vorher weiter zu trocknen, in 100 ml Wasser durch gelindes Erwärmen gelöst, die Lösung filtriert und im großen Gefäß (Schäumen!) mit Sodalösung auf pH 3—4 neutralisiert. Die nach 1stdg. Stehen isolierte Aminosäure wurde zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 8,3 g (82% d. Th.) vom Schmp. 220—230° (Zers.).

Zur Analyse wurde aus viel Wasser umkristallisiert:

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191,22). Ber. C 69,09, H 6,85, N 7,33.
Gef. C 69,71, H 7,10, N 7,17.

Die Aminosäure (VIII) ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, in Wasser schwer löslich, leicht löslich in gesättigter Sodalösung beim Erhitzen, kristallisiert daraus in der Kälte aber wieder aus. Mit Ätzlauge erfolgt sehr schnell, auch in der Kälte, Ammoniakabspaltung unter Bildung von Dihydronaphthoesäure. Das Chlorhydrat ist in Wasser leicht, in Salzsäure in der Kälte schwer löslich und kristallisiert aus Salzsäure in langen seidigen Nadeln vom Schmp. 205—208°; es zeigt in wäßriger Lösung stark saure Reaktion (pH 3), ist leicht löslich in Alkohol und nicht hygroskopisch.

Versuch 9: ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäureester (VIIIa)

1,9 g Aminosäure (VIII) wurden mit 30 ml absol. Alkohol übergossen und in die Suspension trockenes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach anfänglich erfolgter teilweiser Lösung der Aminosäure fiel später das Aminosäurehydrochlorid aus der HCl-gesättigten Lösung aus. Schließlich wurde am Wasserbad rückflußerhitzt. Nach 3 Stdn. Kochen war alles Aminosäurechlorhydrat verschwunden, also die Veresterung praktisch beendet. Nach 4 Stdn. wurde abgebrochen. Der Alkohol wurde im Vak. entfernt, der ölige Rückstand mit Wasser verdünnt und ein geringfügiger Niederschlag in Äther aufgenommen. Die vollkommen farblose saure wäßrige Phase wurde mit Bicarbonat neutralisiert. Es entstand nur geringfügige Trübung. Der Aminosäureester (VIIIa) ist also ziemlich wasserlöslich. Der Ester wurde durch 3maliges Ausäthern herausgeholt. Schon beim schonenden Abdestillieren des Lösungsmittels (Vakuum) erfolgte Ammoniakabspaltung und Bildung von Dihydronaphthoesäureester. Die Abspaltung war nach einigen Stunden Stehens bei Zimmertemperatur quantitativ. Es resultierten schließlich 1,5 g Dihydronaphthoesäureester (80% d. Th.), der durch alkalische Verseifung zu Dihydronaphthoesäure (Mischprobe) identifiziert wurde.

Versuch 10: 2-Formylaminotetrahydronaphthoesäureester-(1) (VIIIc)

2 g Aminosäure (VIII) wurden wie in Versuch 9 verestert. Nach der Veresterung wurde der Alkohol im Vak. abgezogen. Nach scharfem Trocknen bei 12 mm und 100° hinterblieb das Aminosäureester-Chlorhydrat als teils

kristallin, teils glasig erstarrte Masse. Das rohe Esterchlorhydrat wurde in 5 ml Formamid durch Erwärmen gelöst und 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 1 Stde. bereits war die Reaktionsmischung inhomogen und teilte sich in zwei Phasen. Nach dem Abkühlen wurde mit 15 ml Wasser verdünnt und mit 2mal 50 ml Äther ausgeäthert. Die ätherische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schließlich wurde der Äther teilweise abdestilliert. Dabei kristallisierte das Formylamin bereits aus. Es wurde filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,75 g (30% d. Th.) vom Schmp. 122°.

Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert:

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,29). Ber. C 67,99, H 6,93, N 5,67.
Gef. C 67,81, H 6,99, N 5,74.

Versuch 11: Acetylaminotetrahydronaphthoesäure (VIIId)

1 g Aminosäure (VIII) wurde mit 3 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid 3 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt. Dann wurde das Pyridin im Vak. größtenteils entfernt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Dabei fiel das in Äther unlösliche und in Wasser schwer lösliche Acetylderivat in schönen Kristallen aus. Es wurde filtriert und mit Äther gewaschen.

Die Verbindung (VIIId) kristallisiert in Nadeln vom Schmp. 216—217°, ist in Alkohol leicht löslich und löst sich in Sodalösung momentan unter Aufbrausen (Unterschied zur freien Aminosäure VIII).

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert:

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233,26). Ber. N 6,01. Gef. N 6,18.

Versuch 12: 2-Acetylaminotetrahydronaphthoesäuremethylester-(1) (VIIIe)

1 g Acetylaminosäure (VIIId) wurde in ätherischer Suspension mit verd. ätherischer Diazomethanlösung unter Kühlung tropfenweise bis zur bleibenden Gelbfärbung der Reaktionsmischung versetzt, wobei allmählich alles in Lösung ginge. Nach 2stdg. Stehen wurde der Äther abgezogen und der Rückstand aus wenig Äther umkristallisiert. Ausbeute 0,8 g vom Schmp. 97°.

Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert:

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,28). Ber. CH_3O— 11,73. Gef. CH_3O— 11,95.

Tiefschmelzende ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure und Derivate

Versuch 13: ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) (X)

1,2 g Nitril (VII) wurde zur Verseifung in gleicher Weise angesetzt, wie in Versuch 8 für die andere Isomerenreihe beschrieben. (VII) löst sich nicht so leicht in konz. HCl wie (VI). Beim Erwärmen der Mischung trat jedoch sofort klare Lösung ein. Nach 7stdg. Kochen trat noch kein Niederschlag an Aminosäurechlorhydrat auf. Dieses kristallisierte jedoch sofort beim Erkalten des Reaktionsgemisches aus. Nach Abkühlen im Eisschrank wurde das Chlorhydrat filtriert, mit konz. HCl gewaschen, in 40 ml Wasser gelöst, filtriert und mit Sodalösung-Eisessig ein pH von etwa 7 eingestellt, wobei die Aminosäure (X) auskristallisierte. Nadeln vom Schmp. 203°.

Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert:

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191,22). Ber. N 7,33. Gef. N 7,21.

(X) ist unlöslich in Alkohol und Äther, leichter löslich in Wasser als (VIII), löslich in Sodalösung, geht bei pH 6 im Gegensatz zur hochschmelzenden Aminosäure (VIII), welche erst bei pH 3 in Lösung geht, schon wieder merklich in Lösung.

Versuch 14: Vereinfachte Darstellung der tiefschmelzenden 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (X) aus dem Isomerengemisch der beiden Nitrile (VI) und (VII).

10 g Isomerengemisch aus Versuch 6 wurde durch 7stdg. Rückflußerhitzen mit verd. HCl (2 : 1) analog Versuch 8 verseift. Die nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung durch Filtration gesammelten Chlorhydrate wurden in 200 ml 10%iger Kalilauge gelöst und die klare Lösung 3 Stdn. auf dem Drahtnetz gekocht. Die abgekühlte alkalische Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert. Die ausgefallene Dihydronaphthoesäure wurde abfiltriert (4,1 g = 51% d. Th.) und das klare farblose Filtrat mit Sodalösung auf pH etwa 6 eingestellt. Nach kurzem Anreiben mit dem Glasstab kristallisierte die tiefschmelzende Aminosäure der trans-Reihe in farblosen Nädelchen vom Schmp. 202° aus. Ausbeute 2,5 g, d. s. 29% d. Th.

Versuch 15: 2-Aminotetrahydronaphthoesäureäthylesterchlorhydrat (Xa)

2,5 g Aminosäure (X) wurden in 40 ml gesättigter absol. alkohol. HCl unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Das Esterchlorhydrat (Xa) der tiefschmelzenden Aminosäure kristallisierte beim Abkühlen der Reaktionsmischung in langen seidigen Nadeln aus. Es wurde filtriert, mit alkohol. HCl und dann mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute fast quantitativ. Die Verbindung zeigt einen doppelten Schmelzpunkt. Nach Schmelzen bei 179° erfolgt Wiedererstarren und neuerliches Schmelzen bei 189°.

Zur Analyse wurde aus absol. Alkohol umkristallisiert:

$C_{13}H_{18}ClNO_2$ (255,75). Ber. C 61,05, H 7,10, N 5,48.
Gef. C 60,94, H 7,11, N 5,58.

Versuch 16: Unter Alkylsauerstoffspaltung verlaufende Reaktion des N-Acetylaminotetrahydronaphthoesäuremethylesters (VIIIe) mit Piperidin zur 2-Acetylaminotetrahydronaphthoesäure (VIIId) und Methylpiperidin

2 g Ester (VIIId) wurden mit 2 ml absol. Piperidin im Rohr 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Die aus dem überschüssigen Piperidin auskristallisierte, leicht wasserlösliche Verbindung, welche zwischen 165—175° schmolz, erwies sich als Piperidinium- bzw. Methylpiperidiniumsalz der N-Acetylaminosäure (VIIId), aus welchem durch Ansäuern der wäßrigen Lösung mit Essigsäure (VIIId) in fast quantitativer Ausbeute (bezogen auf den eingesetzten Ester [VIIIe] gewonnen werden konnte. Zur Untersuchung der Reaktion wurde die Reinheit des verwendeten Piperidins durch Pikratbildung und die Wasserfreiheit durch Titration überprüft. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das gebildete Methylpiperidin nach Acetylierung des Piperidins mit Essigsäureanhydrid in Benzol abgetrennt und aus der basischen Fraktion das Pikrat (Schmp, 226°) hergestellt. Ein Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat von durch Methylierung mit Formaldehyd-Ameisensäure dargestelltem Methylpiperidin (Schmp. 226°) gab keine Depression. Schmp. des Pikrates von Piperidin 149°. Die Mischprobe mit dem Pikrat vom Schmp. 226° schmolz bei 120°.

Über Kondensationen von aromatischen Aldehyden mit Glykolsäurederivaten

Eine neue Synthese aromatischer α-Ketosäuren*

Von

Th. Gröger und E. Waldmann

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 31. März 1958)

Die der *Claisen*schen Zimtsäureestersynthese analoge Kondensation von aromatischen Aldehyden mit Glykolsäurederivaten führt zu α-Hydroxyzimtsäurederivaten mit verätherter (oder veresterter) Hydroxylgruppe. Von 12 dieser in der Literatur noch nicht beschriebenen Verbindungen werden die Konstanten und einige Eigenschaften mitgeteilt. Die so erhaltenen Enoläther sind gegen Säuren sehr stabil und lassen sich nur unter extremen Bedingungen zu den entsprechenden Brenztraubensäurederivaten hydrolysieren.

Auf eine scheinbar gesetzmäßige Beziehung zwischen den Schmelzpunkten der gefundenen Säuren wird verwiesen.

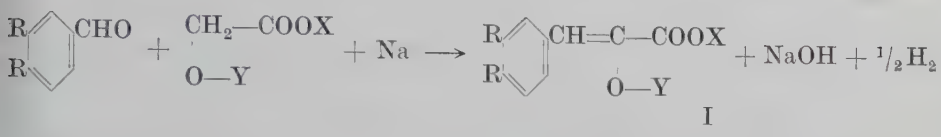
Einfache Darstellungsmethoden für Glykolsäurederivate werden angeführt.

I. Allgemeiner Teil

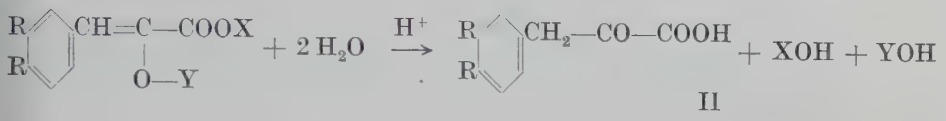
Faßt man die Phenylbrenztraubensäure als α-Hydroxyzimtsäure auf, so ist es verwunderlich, daß bisher (d. h. bis 1954) noch nicht der Versuch unternommen wurde, sie nach dem Vorbilde der *Perkin*schen oder *Claisen*schen Zimtsäuresynthese aus Benzaldehyd und Glykolsäurederivaten darzustellen. Aus den als Kondensationsprodukte zu erwartenden α-Hydroxyzimtsäurederivaten I (Enoläther oder -ester) könnte durch Hydrolyse die Phenylbrenztraubensäure II leicht erhalten werden:

---

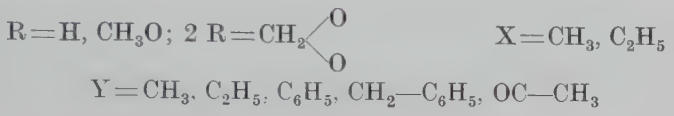
* Auszug aus der Chemie-Dissertation von *Th. Gröger* an der philosoph. Fakultät der Universität Wien; 81 S., 248 Literaturzitate (1957).



I



II



Dem entsprechend wurden Benzaldehyd, Veratrumaldehyd und Piperonal mit Glykolsäureestern, deren Hydroxylgruppe verätherт oder verestert war, kondensiert. Als Reaktionsvorbild wurde die *Claisen*sche Zimtsäureestersynthese gewählt, da nur diese schon bei den ersten Vorversuchen im Gegensatz zur *Perkin*schen Synthese die besten Erfolgsaussichten zeigte. Außerdem ist eine unter *Perkin*schen Bedingungen verlaufende Darstellung der α-Phenoxyzimtsäure jüngeren Datums bekannt[1], jedoch mit der unbefriedigenden Ausbeute von nur 21%. Dieselbe Synthese, aber nach *Claisen*, wie sie schon vor ca. 50 Jahren von *Stoermer* und *Kippe*[2] beschrieben wurde, ergab immerhin eine Ausbeute von 33% d. Th.

Leider ist das *Claisen*sche Reaktionsmilieu sehr komplex und läßt noch eine ganze Anzahl von Konkurrenzreaktionen möglich erscheinen:

a) Solche der Methylenkomponente allein: 1. Verseifung, 2. Reduktion nach *Bouveault-Blanc*, 3. analoge Acetessigestersynthese.

b) Solche des Aldehyds allein: 1. Reduktion durch H in statu nascendi, 2. *Cannizzaro*reaktion, 3. Verharzung.

Diese berücksichtigend, wurde die klassische *Claisen*sche Zimtsäureestersynthese etwas modifiziert:

1. Da die Methylenkomponente, sobald sie mit Natrium in Berührung kommt, meist der Esterkondensation unterliegt und die unter starker Erwärmung einhergehende Reaktion gewöhnlich nicht mehr aufgehalten werden kann, ist es zweckmäßiger, den Aldehyd und die Methylenkomponente gleichzeitig auf in Äther suspendiertes Na einwirken zu lassen.

---

[1] *D. Papa* und *E. Schwenk*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 3022 (1947).
[2] *R. Stoermer* und *O. Kippe*, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1955 (1905).

2. Wird Äther als Reaktionsmedium verwendet, so kann:

a) der übliche, extreme Überschuß an Methylenkomponente vermieden werden. Dieses aus ökonomischen Gründen, da ja die verwendeten Glykolsäurederivate, im Gegensatz zu dem bei der klassischen Synthese verwendeten Essigester, kostspieliger sind.

b) die Reaktionstemperatur mit dem Siedepunkt des Äthergemisches begrenzt werden. Höhere Temperaturen verursachen starke Verharzung.

3. Möglichst feine Verteilung des Natriums im Äther verkürzt die Reaktionsdauer. Größere Na-Klümpchen entziehen sich vornehmlich gegen Ende der Reaktion, wenn das Gemisch durch das ausgeschiedene Natriumhydroxyd schon breiig wird, den anderen Reaktionskomponenten.

Auch andere Kondensationsmittel, wie Natriumamid oder Kalium, wurden erprobt, doch ergaben sie keine wesentlich besseren Resultate.

Das Ziel dieser Arbeit sollte eine möglichst einfache, technisch brauchbare Synthese des 1-Benzyl-isochinolins und letztlich des Papaverins sein. Für eine solche ist die Phenylbrenztraubensäure als Ausgangsprodukt deshalb von Bedeutung, weil sie nach *Erlenmeyer jr.* mit Ammoniak unter Bildung von Phenacetylphenylalanin reagiert[3]. Letzteres läßt sich nach *Bischler-Napieralski* durch Ringschluß in die 1-Benzyl-3,4-dihydro-isochinolin-carbonsäure-(3) überführen[4]. Nach *Späth*[5] kann diese Verbindung leicht dehydriert und bei entsprechender Temperatur auch gleichzeitig decarboxyliert werden und man erhält 1-Benzyl-isochinolin, das Grundgerüst des Papaverins.

II. Ergebnisse

Von den Enoläthern der hier angeführten α-Hydroxyzimtsäure bzw. der α-Hydroxy-3,4-methylendioxy-zimtsäure wurde nach den üblichen Aufbereitungsmethoden nur eine Form gefunden, wahrscheinlich das stabilere *trans*-Isomere. Die einzige Ausnahme bildete die α-Benzyloxyzimtsäure, von der 2 Isomere gefunden wurden; das tiefschmelzende ist in Benzol leicht (nadelige Kristalle), das hochschmelzende dagegen schwer löslich (schuppige Kristalle).

Betrachtet man die Schmelzpunkte der Säuren I, so findet man, daß der Quotient, gebildet aus den Schmelzpunktsdifferenzen der nach steigenden Schmelzpunkten angeordneten Säuren, die sich von der α-Hydroxy-

[3] *E. Erlenmeyer jr.* und *J. Kunlin*, Ann. Chem. **307**, 154 (1899), Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 2977 (1897); **31**, 2238 (1898).

[4] *A. Bischler* und *B. Napieralski*, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 1903 (1893).

[5] *E. Späth* und *A. Burger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 704 (1927).

zimtsäure (Δ_Z) und von der α-Hydroxy-3.4-methylendioxy-zimtsäure (Δ_M) ableiten, konstant ist, d. h.

$$\frac{\Delta_Z}{\Delta_M} = \text{const.} = 1{,}44 \pm 0{,}04$$

Oder mit anderen Worten: Die Schmelzpunktsdifferenzen beider Reihen von Säuren bilden annähernd eine fortlaufende Proportion

$$\Delta_{Z1} : \Delta_{Z2} : \Delta_{Z3} = \Delta_{M1} : \Delta_{M2} : \Delta_{M3}$$

Ob dieses einer besonderen Gesetzmäßigkeit entspricht, bleibe vorläufig dahingestellt.

Verbindungen I (S. 371)	Konstanten		Ausbeuten (% d. Th.)		
	Ester I Sdp. °C (Torr)	Säure I Schmp. °C	Zimtsre.-deriv. I	Brenztr. sre.-deriv. II	total
R=H, X und Y=CH_3	129—130 (5—6)	131	45—50	84—95	38—48
R=H, X und Y=C_2H_5	134—136 (3—4)	92	52—56	80—90	42—50
R=H, X=CH_3, Y=C_6H_5		183	40—45	gering	
R=H, X=CH_3, Y=$CH_2C_6H_5$		121 152	30 11	25—35 gering	8—11
R=H, X=CH_3, Y=OC—CH_3				20—25	20—25
2 R=CH_2<O, O>, X und Y=CH_3	169(1)*	166	50	90	45
2 R=CH_2<O, O>, X und Y=C_2H_5		139	54	85	46
2 R=CH_2<O, O>, X=CH_3, Y=C_6H_5		202	48	gering	
2 R=CH_2<O, O>, X=CH_3, Y=$CH_2C_6H_5$		181	35	gering	
2 R=CH_2<O, O>, X=CH_3, Y=OC—CH_3				25—30	25—30
R=OCH_3, X und Y=CH_3	**	160	50	90	45

* Schmp. 73—74° C.
** Schmp. 62° C.

Diese Betrachtung wurde nur deshalb angestellt, weil sich die schwer verseifbare, hochschmelzende α-Benzyloxyzimtsäure in obige Beziehung zwanglos einreiht und somit die gleiche sterische (*trans*-) Konfiguration wie die anderen Säuren haben dürfte.

Weiters sind diese Enoläther gegen Säuren unverhältnismäßig stabil. So reagiert z. B. die α-Phenoxyzimtsäure erst unter derart extremen

Bedingungen, bei denen sich die entstehende Phenylbrenztraubensäure längst zersetzt. Diese Stabilität ist nach dem Prinzip der Vinylogie verständlich. Hiernach sind die α-Enoläther der Zimtsäure mit Phenoläthern vergleichbar, allerdings müßte dann das Prinzip auf den allgemeinen Fall

$$R — X \text{ vinylog mit } R — CH = CR — X$$

erweitert werden.

Die Darstellung der Phenylbrenztraubensäure über ihre Enolester erscheint nach *Claisen* wenig aussichtsreich, da sowohl die Reaktion Benzaldehyd — Acetylglykolsäureester sehr viel träger abläuft als jene mit Methoxyessigsäureester, als auch die Konkurrenzreaktionen vielfältiger sind (zusätzlich Bildung von Phenylglycidsäure und — besonders bei Verwendung von Natriumamid — Zimtsäure, bei Reaktion der Methylgruppe des Acetylrestes an Stelle der Methylengruppe des Glykolsäureesters). Hier dürften mit der *Perkin*schen Synthese wesentlich günstigere Resultate erzielt werden.

III. Experimenteller Teil

A. Darstellung der Methylenkomponenten

1. *Methoxyessigsäuremethylester* nach *Mariella* und *Belcher*[6]. Der Umsatz von Monochloressigester mit methanolischem Natriummethylat (möglichst geringer Überschuß an Methanol) ist bei kräftigem Rühren schon nach 4—6 Stdn. beendet. Ein geringer Überschuß von Natriummethylat ist notwendig, da unverbrauchter Chloressigester von Methoxyessigester durch Destillation nicht getrennt werden kann. Das abgeschiedene Kochsalz ist im alkalischen Milieu kaum filtrierbar; Abhilfe mit wenig methanol. Salzsäure.

2. *Äthoxyessigsäureäthylester* nach *Fuson* und *Woicik*[7], *Michailow*, *Konkowa* und *Bassowa*[8] oder *Arbuzov* und *Kamai*[9].

3. *Phenoxyessigsäuremethylester* durch Veresterung von Phenoxyessigsäure[10] mit Methanol und Schwefelsäure (Mischungslücke beachten; geringere Verluste beim Aufarbeiten!).

4. *Benzyloxyessigsäuremethylester*: 2.5 g Na in 40 ccm Benzylalkohol umsetzen, dazu 50 ccm Benzol. Zur Suspension möglichst rasch 10,9 g Monochloressigsäuremethylester hinzufügen. 15 Stdn. Rückfluß. Da das Reaktionsprodukt gallertig ist, Kochsalz mit kaltem Wasser ausschütteln, trocknen und im Vak. fraktionieren. Sdp.$_{14}$: 135—138 . Ausb.: 36—40% d. Th. (*Rothstein*[11]: Sdp.$_{15}$: 136,5°, *Haworth* und *Kelly*[12]: Sdp.$_2$: 160—162°!).

Im Nachlauf erhält man fast die gleiche Menge Benzylhydroxyessigsäurebenzylester Sdp.$_{14}$: 212—213°. Damit werden die Angaben von *Gault* und

---

[6] *R. P. Mariella* und *E. P. Belcher*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4049 (1952).
[7] *R. C. Fuson* und *B. H. Woicik*, Org. Synth. **13**, 42 (1933).
[8] *G. S. Michailow*, *W. A. Konkowa* und *A. K. Bassowa*, Shurn. Priklad. Chim. **25**, 1329 (1952); Chem. Zbl. **1953**, 6228.
[9] *A. E. Arbuzov* und *G. Kamai*, Shurn. obschtsch. Chim. **17**, 2149 (1947).
[10] *P. Giacosa*, J. prakt. Chem. [2] **19**, 396 (1879).
[11] *B. Rothstein*, Bull. Soc. chim. France [4] **51**, 691 (1932).
[12] *R. D. Haworth* und *W. Kelly*, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 1645.

Viout[13] bestätigt (*Haworth* und *Kelly*[12] dürfte derselbe Irrtum wie *Wenner* und *Plati*[14] unterlaufen sein).

Der Versuch, den tert. Butyloxyessigsäuremethylester nach der analogen Methode aus Chloressigester und Kalium-tert.-butylat darzustellen, schlug dagegen fehl. Lediglich eine geringe, durch Umesterung entstandene Menge Methoxyessigsäuremethylester konnte isoliert werden. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes ist in Äther unlöslich und wird gemeinsam mit dem Kaliumchlorid abfiltriert. Löst man diesen Rückstand in Wasser auf, so bleibt ein schwarzes, anfangs zähflüssiges, unter Blasenbildung sich rasch verfestigendes Harz zurück.

5. *Acetylglykolsäuremethylester:* Zu einer nicht zu steifen Suspension von 10g wasserfreiem Natriumacetat in frisch destilliertem Essigsäureanhydrid unter kräftigem Rühren 15,3g Bromessigsäuremethylester (Sdp. 142–144° ohne Zers.) zusetzen und 15—20 Stdn. am Rückfluß halten, Natriumbromid abfiltrieren, mit Äther waschen und fraktionieren. Sdp. 170—172°. Ausbeute 85—90% d. Th. (oder, bezogen auf Essigsäure: 54—65%).

B. *Claisen*-Kondensationen

α-Methoxyzimtsäure: 1 l-Dreihalskolben, Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter. Vor Beginn der Arbeit Apparatur mit Stickstoff spülen! 1,3 g-Atom Na (30g) in 150ccm Toluol suspendieren und 150ccm Äther zufügen. Zur siedenden Suspension einen geringen Teil einer Mischung von 1 Mol Benzaldehyd (106g), 1,5 Mol Methoxyessigsäuremethylester (156g) und 4ccm absol. Äthanol zulaufen lassen und warten, bis die Reaktion anspringt. Hierauf kühlen und Aldehyd-Ester-Mischung innerhalb von 1—2 Stdn. bei höchstens 25° zutropfen lassen. 2. Hälfte der zugesetzten Mischung mit 100ccm Äther verdünnen, zum Schluß mit weiteren 100ccm Äther nachspülen, 2—3 Stdn. weiterrühren und möglichst über Nacht stehen lassen. Nach neuerlicher Spülung mit Stickstoff (entweder 80ccm Eisessig in 200ccm Wasser zur Isolierung des Esters oder) 300ccm Äthanol zufügen und weiterrühren, bis Suspension gelöst. Reaktionsprodukt in 2 l-Kolben samt 500ccm Wasser und 25g Ätznatron 5 Stdn. unter Rückfluß kochen; Äther und Alkohol langsam abdestillieren und wäßrige Lösung noch 1—2 Stdn. unter Rückfluß halten. Lösung zweimal mit (abdest.) Äther und zweimal mit Benzol ausschütteln, mit Tierkohle kochen und mit Wasser auf ca. 1,5l Endvolumen ergänzen. Daraus in der Kälte durch Zusatz von 160ccm konz. Salzsäure die α-Methoxyzimtsäure ausfällen, trocknen und aus Benzol-Petroläther-Mischung umkristallisieren (*Jarrousse*[15]: Schmp. 128°).

Isoliert man den Ester, so fallen nach dem Zusatz der Essigsäure wechselnde Mengen Natriumsalz der β-Hydroxy-α-methoxy-β-phenyl-propionsäure aus. Die freie Säure gibt merkwürdigerweise nicht α-Methoxyzimtsäure, sondern neben anderen Zersetzungsprodukten β-Methoxystyrol.

Alle anderen Säuren I lassen sich analog darstellen. Sie können mit Ausnahme der α-Äthoxyzimtsäure aus Benzol gut umkristallisiert werden. Die letztere ist noch in Petroläther beträchtlich löslich.

Die alkalische Verseifung des α-Acetoxyzimtsäureesters ergibt neben viel harziger Substanz Phenylglycidsäure. Phenylbrenztraubensäure (besser Piperonylglyoxylsäure) bildet sich nur bei saurer Verseifung.

---

[13] *H. Gault* und *A. Viout*, Bull. Soc. chim. France **1951**, 713.
[14] *W. Wenner* und *I. T. Plati*, J. Org. Chem. **11**, 751 (1946).
[15] *J. Jarrousse*, Ann. Chim. [11] **9**, 157 (1938).

C. Hydrolyse zu Brenztraubensäurederivaten

1. *Phenylbrenztraubensäure* (analog der Verseifung des Phenylcyanbrenztraubensäureesters nach *Bistrzycki* und *Mauron*[16]): 0,1 Mol α-Methoxyzimtsäure (17,8g) in 100ccm n-NaOH lösen und die Lösung einer noch warmen Mischung von 545ccm konz. Schwefelsäure und 850ccm Wasser in einem Guß zusetzen, mit 50ccm Wasser nachspülen und 30 Min. unter Rückfluß halten. Ölige Verunreinigungen mit Filtrierpapier entfernen, abkühlen und einige Stdn. im Kühlschrank stehen lassen. Phenylbrenztraubensäure (kleine, glänzende Schüppchen) abfiltrieren und mit Eiswasser waschen. Sie ist für die meisten Zwecke hinlänglich rein. Schmp. 153—155°.

2. *Piperonylglyoxylsäure*: 11,1 g α-Methoxy-3,4-methylendioxyzimtsäure in 60 ccm n-NaOH lösen, Lösung unter kräftigem Rühren in 400 ccm 2,5n-H_2SO_4 eingießen und mit 40ccm Wasser nachspülen. Die möglichst feinkristalline Suspension zur Vervollständigung der Kristallisation über Nacht stehen lassen. Hierauf 12 Stdn. aufs Wasserbad (Innentemp. 95—97°); abfiltrieren und waschen. Trockene Säure mit heißem Benzol digerieren, um nicht verseifte Säure herauszulösen; diese kann mit der gleichen Schwefelsäure 20—24 Stdn. weiterbehandelt werden. Die unlösliche Piperonylglyoxylsäure ist hinreichend rein, ein Umkristallisieren aus Äthanol oder Eisessig erübrigt sich zumeist. Schmp. 210—215° (Zers.).

War die eingesetzte Säure genügend rein, so bleibt sie während der Verseifung fest. Ist dies nicht der Fall (besonders bei tiefer schmelzender Äthoxysäure), abtrennen und besser reinigen!

---

[16] *A. Bistrzycki* und *L. Mauron*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2884 (1910).

Acetylen-Aminosäuren

I. Mitt.: Synthetische Studien an Aminosäuren vom Typ des C-Propargylglycins

Von

K. Schlögl

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. April 1958)

Monoamino-mono- und Diamino-dicarbonsäuren, die das Kohlenstoffgerüst des C-Propargylglycins enthalten (III, R = H bzw. Phenyl; VII a bzw. VII d), wurden über C-alkinylsubstituierte Formaminomalonsäureester gewonnen.

An diesen Formaminomalonestern konnten synthetische Möglichkeiten der Acetylenchemie studiert werden: Oxydative Kupplung führte zu symmetrischen Diacetylenderivaten, partielle und Totalhydrierung zu den Alkenyl- bzw. Alkylverbindungen, während Wasseraddition Ketone ergab. Verseifung der Reaktionsprodukte lieferte dann die entsprechenden Aminosäuren, die z. T. (für Vergleichszwecke) auch auf anderen Wegen erhalten wurden.

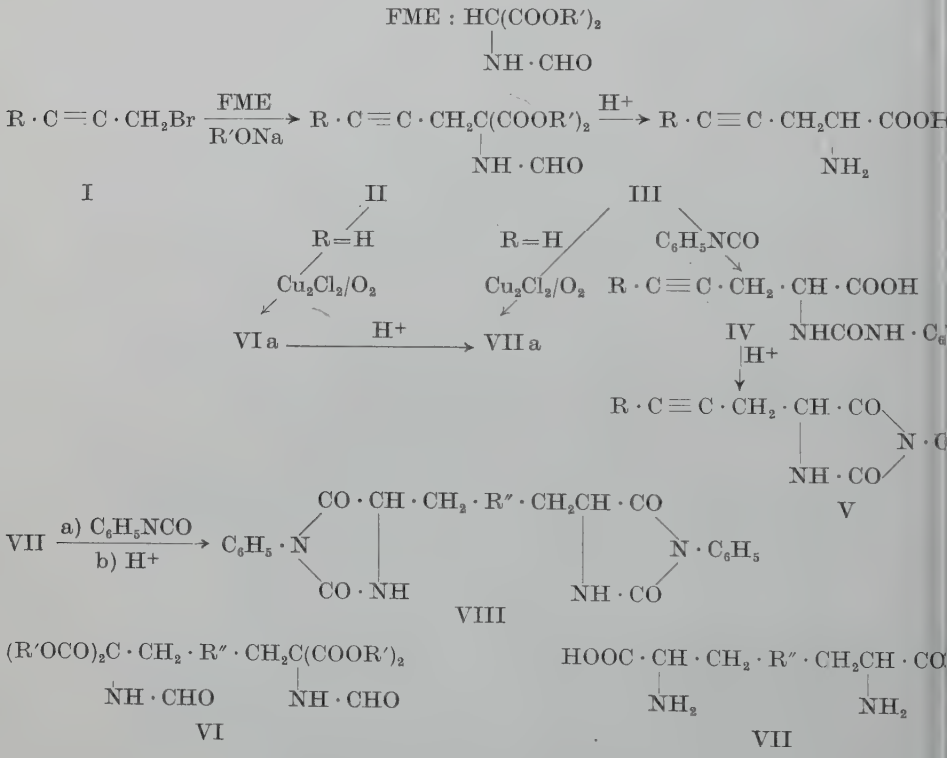
Sterische Fragen werden diskutiert und die R_f-Werte einer größeren Zahl von Aminosäuren angegeben.

In Weiterführung der Arbeiten über „unnatürlich" substituierte α-Aminosäuren, wie Ferrocen-Aminosäuren[1] oder Allylglycin[2] wurden Untersuchungen über Synthesen und Reaktionen von Acetylen-Aminosäuren unternommen, unter denen solche α-Aminosäuren verstanden werden sollen, die am α-C-Atom durch Dreifachbindungen enthaltende Reste substituiert sind (z. B. III). Im Hinblick auf die mikrobiologischen Eigenschaften der beiden einzigen, m. W. bisher beschriebenen Aminosäuren dieses Typs, nämlich des C-Propargylglycins (III, R=H) und

[1] *K. Schlögl*, Mh. Chem. **88**, 601 (1957).

[2] *K. Schlögl* und *H. Fabitschowitz*, Mh. Chem. **85**, 1060 (1954).

eines C-Methylderivates[3] und auf die präparativen Möglichkeiten, die sich aus einer Kombination der α-Aminosäuregruppierung mit der reaktionsfähigen Dreifachbindung ergeben mußten, schien eine etwas nähere Untersuchung dieser Stoffklasse von einigem Interesse.



VI a, VII a; R″ = $(C{\equiv}C)_2$
VI b, VII b; R″ = $(CH{=}CH)_2$
VI c, VII c; R″ = $(CH_2)_4$
VI d, VII d; R″ = C≡C
VI e, VII e; R″ = CH=CH
VI f, VII f; R″ = $(CH_2)_2$

Synthesen der Acetylen-Aminosäuren

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Monoamino-mono- und Diaminodicarbonsäuren lassen sich formal vom Propargylglycin (III, R=H) durch Ersatz des Acetylen-Wasserstoffs (Variation des Restes R in III) ableiten und besitzen also dessen Kohlenstoffgerüst.

[3] *H. Gershon, J. Shapira, J. S. Meek* und *K. Dittmer*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3484 (1954).

Die Synthese des bereits bekannten Propargylglycins[3] und des Phenylpropargylglycins (III, R = Phenyl) erfolgte durch Umsetzung der entsprechenden Propargylbromide (I, R = H bzw. Phenyl) mit Formaminomalonsäure-dimethyl- oder -diäthylester (FME) zu den Propargyl-FME (II), deren Hydrolyse zu den freien Aminosäuren (III) führte. Diese wurden dann, wie auch die später zu erwähnenden Diamino-dicarbonsäuren (VII), als Phenylureido-derivate (IV), also durch Umsetzung mit Phenylisocyanat, und weiter (durch Ringschluß) als 3-Phenylhydantoine (V) charakterisiert. Besonders letztere (V) wurden herangezogen, wenn es galt, zusätzlich zum papierchromatographischen Vergleich die Identität zweier, auf verschiedenen Wegen gewonnener Aminosäuren zu beweisen.

Von den beiden Diamino-dicarbonsäuren, deren eine (VII a) durch oxydative Kupplung aus Propargylglycin erhalten wurde (siehe unten), konnte die 1,6-Diamino-hex-3-in-1,6-dicarbonsäure (VII d) über den substituierten FME (VI d) aus 1,4-Dichlorbut-2-in und FME dargestellt werden.

$$ClCH_2C{\equiv}CCH_2Cl \xrightarrow[2\ R'ONa]{2\ FME} VI\,d \xrightarrow{H^+} VII\,d \xrightarrow[b)\ H^+]{a)\ C_6H_5NCO} VIII(R''=C{\equiv}C)$$

Obwohl bei Reaktionen mit Propargylhalogeniden die Möglichkeit einer Isomerisierung zu Allenverbindungen besteht, dürfen wir dies in den vorliegenden Fällen auf Grund bereits bekannter Ergebnisse[3] und eigener IR-Befunde (Fehlen von Allen-Banden, siehe auch S. 387) ausschließen.

Reaktionen der Acetylen-Aminosäuren

1. Oxydative Kupplung

Die Verknüpfung zweier Moleküle des Propargyl-FME (II, R = H) durch Oxydation der Kupfer(I)-salze (oxydative Kupplung)[4] zu der symmetrischen Diacetylenverbindung (VI a) verlief beim Dimethyl- und Diäthylester glatt und bot somit die Möglichkeit, nach Hydrolyse der symmetrischen Ester auf einfache Weise zu symmetrischen Diaminodicarbonsäuren zu gelangen (siehe auch unter Hydrierung). Im vorliegenden Fall erhielt man also die 1,8-Diamino-octa-3,5-diin-1,8-dicarbonsäure (VII a), die auch direkt aus dem Propargyl-glycin selbst durch oxydative Kupplung zugänglich war.

Wie auch bei allen anderen im Zuge dieser Arbeit dargestellten symmetrischen Diamino-dicarbonsäuren (auch den gesättigten und den Äthylenderivaten) wurden, soweit dies aus den Zersetzungspunkten der Aminosäuren, aus den Schmelzpunkten ihrer Derivate (und evtl. aus den R_f-Werten) feststellbar war, einheitliche Verbindungen erhalten, während man ja — von rac. Ausgangsmaterialien ausgehend — zwei Formen,

[4] *R. A. Raphael*: Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, London, 1955.

nämlich Meso- und Racemform erwarten konnte. Da die Trennung in optische Antipoden vorläufig noch nicht näher untersucht wurde, kann auch noch keine sichere Zuordnung der vorliegenden Verbindungen getroffen werden. In Analogie zu verwandten Stoffen jedoch, wo, wie bei der α,α'-Diaminobernsteinsäure, eine eindeutige Identifizierung der Meso- und Racemform erfolgte[5], kann jedoch eher das Vorliegen der Mesoformen angenommen werden, da sich die rac. Diaminobernsteinsäure unter Bedingungen, unter denen die untersuchten Aminosäuren zum größten Teil gewonnen wurden (saure Hydrolyse der FME), in beträchtlichem Maß in die Mesoform umwandelt[5]. Durch die unten besprochene Hydrierung ergab sich die Möglichkeit, zu bekannten gesättigten Diamino-dicarbonsäuren zu gelangen (Diaminokork- und Diaminosebacinsäure; VII f bzw. VII e), doch waren auch hier die sterischen Verhältnisse nur in einem Fall, und zwar bei der Diamino-korksäure (erhalten aus Dibromkorksäure) diskutiert worden; es war *Abderhalden* und *Zeisset*[6] nicht gelungen, sie in Antipoden zu spalten, so daß also auch in diesem Fall die Mesoform vorlag.

2. Hydrierung

a) Totalhydrierung: In allen Fällen führte die (katalytische) Totalhydrierung der alkinyl-substituierten FME zu den gesättigten Verbindungen (Alkylderivate IX) und damit nach Hydrolyse zu den gesättigten Aminosäuren: Norvalin, α-Amino-δ-phenyl-n-valeriansäure (X, R = H bzw. Phenyl), Diamino-kork- und Diaminosebacinsäure (VII f, VII e), von denen alle auch durch katalytische Hydrierung der freien Acetylenaminosäuren mit PtO_2 in HCl erhalten werden können. Für Vergleichszwecke wurden die noch nicht bekannten n-Propyl- und γ-Phenyl-n-propyl-FME (IX, R = H bzw. Phenyl) auch durch Kondensation des Propyl- bzw. Phenylpropyl-bromides mit Na-FME dargestellt; sie waren mit den durch Hydrierung erhaltenen Verbindungen identisch. Dort, wo die Struktur der Acetylen- oder Äthylen-aminosäuren zu beweisen war, wurden auch noch ihre 3-Phenyl-hydantoine (z. B. V und VIII) aushydriert und mit den aus den gesättigten Aminosäuren erhaltenen Hydantoinen verglichen.

Der Schmp. der aus der 2,7-Diaminokorksäure erhaltenen Diphenylureidoverbindung differierte stark von dem von *Neuberg*[7] angegebenen (223° gegen 250°), stimmte aber mit dem von anderer Seite[8] mitgeteilten (221°) gut überein. Der von uns gefundene Schmp. der Diphenylureidoverbindung

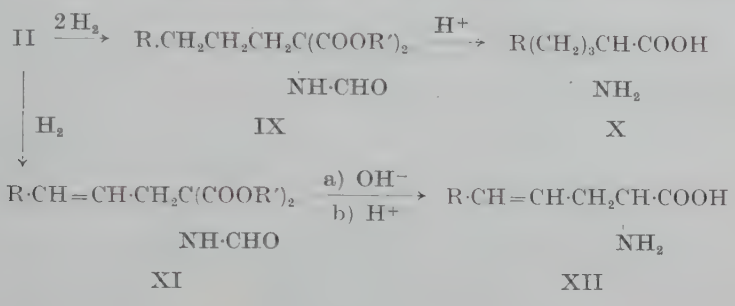
[5] *R. Kuhn* und *F. Zumstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1429 (1925); **59**, 479 (1926).

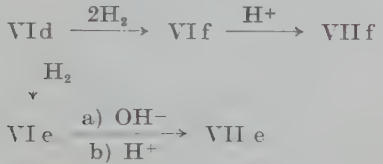
[6] *E. Abderhalden* und *W. Zeisset*, Fermentforschung **9**, 336 (1928). — Chem. Zbl. **1928**, II, 572.

[7] *C. Neuberg*, Z. physiol. Chem. **45**, 92 (1905).

[8] *S. Ouchi*, J. pharm. Soc. Japan **72**, 437 (1952); Chem. Abstr. **47**, 6348 (1953).

sowohl einer durch Hydrierung als auch einer aus der Dibromverbindung gewonnenen Diaminosebacinsäure differierte ebenfalls von der Literaturangabe[7] (194° gegen 210°). Da aber die Schmp. der entsprechenden symmetrischen 3-Phenylhydantoine (VIII) bei 254° bzw. bei 212° liegen, liegt die Vermutung nahe, daß *Neuberg* diese Derivate in Händen gehabt hat (250° bzw. 210°!).



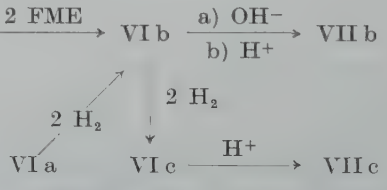


b) Partielle Hydrierung: Interessantere Aspekte als von der Totalhydrierung waren von der partiellen Hydrierung der Dreifachbindung zu erwarten, da man damit m. W. erstmalig die Möglichkeit besaß, systematisch cis-trans-isomere Aminosäuren aufzubauen. Die partielle Hydrierung wurde an den FME unter Verwendung des Lindlar-Katalysators[4] ausgeführt. Die Propargylverbindung ging dabei in den bereits bekannten Allyl-FME[2] über (XI, R = H). Der Phenylpropargyl-FME lieferte den cis-Phenylallyl-FME (XI, R = Phenyl) vom Schmp. 46°, während Reaktion von Na-FME mit trans-Phenallylchlorid (aus trans-Zimtalkohol) das trans-Isomere vom Schmp. 99—101° gab, das noch als Dibromadditionsverbindung charakterisiert wurde.

Hydrolyse, die bei den Alkenyl-FME wegen der Möglichkeit einer Laktonbildung[2] durch alkalische Verseifung und darauffolgendes kurzzeitiges Erwärmen mit verd. Salzsäure ausgeführt wurde, ergab beim trans-FME eine Aminosäure (XII, R = Phenyl) vom Zers.-pkt. 215°, während die rohe cis(?)-Aminosäure unscharf von 180—190° (Zers.) schmolz und nach zweimaligem Umkristallisieren den Schmp. der trans-Verbindung besaß. Papierchromatographie und Überführung der rohen cis-Aminosäure in die Phenylureidoverbindung bzw. in das 3-Phenylhydantoin lieferten ebenfalls Ergebnisse, die auf eine Umlagerung in die trans-Form schließen lassen. Wenn, wie üblich, die trans-Verbindung die schwerer lösliche Form darstellt, dann wären die Ergebnisse beim Um-

kristallisieren (bevorzugtes Auskristallisieren der trans-Form, evtl. nach Verschiebung des Gleichgewichtes) erklärlich. Stuart-Briegleb-Modelle zeigen, daß bei der cis-Aminosäure verhältnismäßig starke sterische Hinderung auftritt, so daß schon bei der Verseifung (HCl!) partielle, wenn nicht weitgehende Umlagerung in die trans-Form zu erwarten ist. Es ist also anzunehmen, daß in der Aminosäure vom Zers.-pkt. 180—190° wahrscheinlich ein cis-trans-Gemisch vorliegt, aus dem dann bei den weiteren Operationen die trans-Derivate angereichert werden, bzw. weitere cis/trans-Umlagerung stattfindet.

Ähnliche Verhältnisse dürften auch bei der partiellen Hydrierung der beiden Diamino-dicarbonsäuren (d. h. ihrer FME VI d bzw. VI a) auftreten. Im ersten Fall (Monoacetylen) wurde ein einheitlicher cis-FME (VI e) erhalten, der nicht nur mit dem Lindlar-Katalysator, sondern auch mit Palladium-Tierkohle entstand, da hier in allen Fällen nach Aufnahme eines Mols H_2 die Hydrierungsgeschwindigkeit sehr stark abnahm. Die Diacetylenverbindung (VI a) lieferte ein Gemisch nicht kristallisierender Verbindungen, aus dem allerdings durch Chromatographie wenig einer definierten Substanz isoliert wurde, die mit einem synthetischen trans-trans-FME (VI b) aus trans-trans-1,6-Dibromhexadien-2,4[9] und FME identisch war. Überraschenderweise gaben weder das rohe Isomerengemisch (cis-cis, cis-trans, trans-trans?) noch die sterisch einheitliche trans-trans-Verbindung unter den üblichen Bedingungen ein Addukt mit Maleinsäureanhydrid (sterische Hinderung?).



Hydrolyse der symmetrischen FME mit der Äthylen- bzw. Butadienbrücke (VI e bzw. VI b) führte zu den freien Aminosäuren; aus dem cis-FME mit *einer* Doppelbindung (VI e) resultierte eine ungesättigte Diamino-dicarbonsäure (VII e), der auf Grund der oben diskutierten Ergebnisse ebenfalls trans-Konfiguration zugeschrieben werden kann.

Alle Alkenyl-FME gingen bei Hydrierung unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff in die schon oben erwähnten gesättigten Verbindungen über (IX bzw. VI c, VI f).

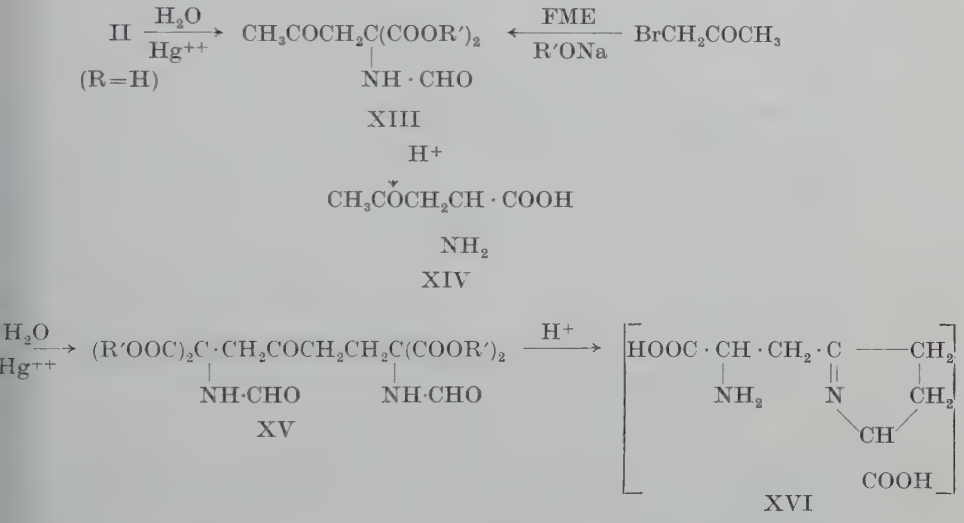
3. Wasseraddition

Wasseranlagerung an die Dreifachbindung unter der Katalyse von Quecksilbersalzen[4] gab beim Propargyl-FME (II, R = H) das Keton

[9] *P. Karrer* und *W. Ringli*, Helv. Chim. Acta **30**, 863, 1771 (1947).

(XIII), dessen Konstitution durch Synthese aus Bromaceton und FME gesichert wurde. Saure Hydrolyse lieferte glatt das bereits bekannte β-Acetyl-α-alanin (XIV)[10].

Eindeutige Ergebnisse bezüglich der Stellung der Ketogruppe waren auch bei Wasseraddition an die symmetrische Monoacetylenverbindung (VI d) zu erwarten. Verseifung des dabei erhaltenen kristallisierten Di-FME (XV) führte aber nur zur Verharzung und starken Verfärbung, was zweifellos auf intramolekulare Wasserabspaltung zwischen Amino- und Ketogruppe zurückzuführen ist, die bei der hier intermediär entstehenden δ-Keto-α-aminosäure zu Pyrrolin-derivaten (XVI) führen kann, die ihrerseits Sekundärreaktionen eingehen können.



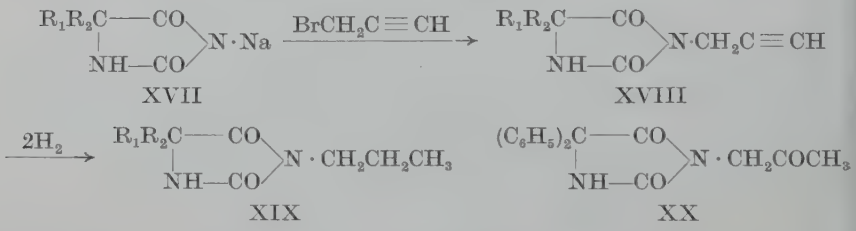
Aus dem Wasseranlagerungsprodukt des Phenylpropargyl-FME (II, R = Phenyl) ließ sich keine kristallisierte Verbindung isolieren, jedoch konnte ein kristallisiertes 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden. Über die Stellung der Ketogruppe (γ oder δ) können keine sicheren Aussagen gemacht werden. Nach der Theorie (Polarisierung der Dreifachbindung durch die Phenylgruppe!)[4] wäre eher eine γ-Ketosäure zu erwarten gewesen; ein β-Benzoyl-alanin (γ-Keto-α-aminosäure!) ist aber bekannt und säurestabil[10]. Bei der sauren Verseifung des rohen Wasseradduktes hingegen trat wieder starke Verharzung ein und es konnte keine definierte Aminosäure isoliert werden, ebensowenig wie bei Versuchen, die beiden Acetylen-FME (II, R = Phenyl und VI d) direkt mit verd. Schwefelsäure unter Zusatz von Quecksilbersulfat zu den Keto-

[10] *O. Wiss* und *H. Fuchs*, Helv. Chim. Acta **35**, 407 (1952).

aminosäuren zu verseifen. Es mußte also wie beim symmetrischen Di-FME auch beim Phenylpropargyl-FME (zumindest in überwiegender Menge) wieder die δ-Ketoverbindung entstanden sein.

Versuche, die im Propargyl-FME (II, R = H) vorliegende endständige Acetylenbindung für Umsetzungen[4] wie Mannichreaktion, Reaktion der Li- oder Na-Salze in flüssigem Ammoniak mit CO_2 oder Benzaldehyd zu verwerten und damit (über die entsprechenden Acetylenderivate) zu Diamino-mono-, Monoamino-dicarbonsäuren bzw. Hydroxy-amino-carbonsäuren zu gelangen, haben bisher unter verschiedenen Versuchsbedingungen noch zu keinen konkreten Ergebnissen geführt.

Im Zusammenhang mit den Acetylen-aminosäuren und den daraus erhaltenen 5-substituierten 3-Phenyl-hydantoinen (z. B. V, VIII) soll noch die Darstellung verwandter Stoffe, nämlich der in 3-Stellung durch den Propargylrest substituierten Hydantoine (XVIII) erwähnt werden, von denen zwei Vertreter aus dem 5,5-Diphenyl- und 5-Methyl-hydantoin (XVII, $R_1 = R_2 =$ Phenyl bzw. $R_1 = H$, $R_2 =$ Methyl) durch Reaktion ihrer Na-Salze mit Propargylbromid erhalten wurden. Totalhydrierung lieferte die 3-n-Propylhydantoine (XIX) und Wasseranlagerung gab beim Diphenylderivat das 5,5-Diphenyl-3-acetonyl-hydantoin (XX).



Die zur Identifizierung und Charakterisierung der in dieser Arbeit dargestellten Aminosäuren herangezogenen R_f-Werte sind in der folgenden Tabelle 1 enthalten.

Es wurde absteigend auf Schleicher & Schüll 2043 a (glatt) mit drei Lösungsmittelgemischen (A: Butanol-Äthanol-konz. Ammoniak-Wasser 4:4:1:1; B: Dasselbe 4:4:1:3 und C: Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:1) chromatographiert und mit Ninhydrin entwickelt. Für die Diamino-dicarbonsäuren lagen die R_f-Werte mit den Gemischen A und C unter 0,1, weshalb für diese Stoffklasse Gemisch B verwendet wurde. Die ungesättigten Aminosäuren gaben mit Ninhydrin gelbbraune Farbreaktion, nach einigem Lagern wurden die Flecke z. T. violett bis braunviolett.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Doz. Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt. Die Aufnahme der IR-Spektren verdanke ich Herrn Dr. *J. Derkosch*.

Dieser Arbeit kam eine Subvention der Österreichischen Akademie der Wissenschaften aus den Mitteln der math.-naturwiss. Klasse zugute, wofür ich auch an dieser Stelle bestens danke.

Mein Dank gilt ferner der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, und den Farbwerken Hoechst für die freundliche Überlassung von Ausgangsmaterialien.

Zur Durchführung dieser Arbeit standen mir Geräte zur Verfügung, die aus Mitteln der *Rockefeller*-Foundation beschafft wurden.

Tabelle 1. R_f-Werte

Aminosäure $R_3 \cdot CH_2CH(NH_2)COOH$	R_3	Lösungsmittelgemisch A	B	C
	$HC \equiv C$	0,27	—	0,20
	$H_2C=CH$	0,36	—	0,35
	$H_3C \cdot CH_2$	0,40	—	0,42
	$H_3C \cdot CO$	0,30*	—	0,18
	$C_6H_5 \cdot C \equiv C$	0,54	—	0,57
	$C_6H_5 \cdot CH=CH$	0,56	—	0,60
	$C_6H_5 \cdot CH_2CH_2$	0,57	—	0,64
$R''[CH_2CH(NH_2)COOH]_2$	R''			
	$(C \equiv C)_2$	—	0,23	0,03
	$(CH=CH)_2$	—	0,23	0,05
	$(CH_2)_4$	—	0,24*)	0,07
	$C \equiv C$	—	0,22	0,05
	$CH=CH$	—	0,20	0,03
	$(CH_2)_2$	—	0,14	0,02

* schwache Streifenbildung.

Experimenteller Teil

Darstellung der Mono- und Bis-formaminomalonsäure-dimethyl ($R' = CH_3$) und -diäthylester ($R' = C_2H_5$) (Tabelle 2).

a) Durch Substitution mit Alkinyl-(Alkenyl-, Alkyl)-halogeniden.

Die Formaminomalonester (FME) wurden zu einer Na-methylat- bzw. äthylatlösung (je nachdem, ob Dimethyl- oder Diäthylester), die durch Lösen der ber. Mengen Na in absol. Methanol oder Äthanol bereitet worden war, gegeben und durch kurzes Erwärmen in die Na-Salze übergeführt. Nach Zugabe der entsprechenden Halogenide (1 Mol bei Mono-, $^1/_2$ Mol bei Di-halogeniden) wurde solange erhitzt (2—6 Stdn.), bis eine Probe der Reaktionsmischung, mit Wasser verdünnt, neutral oder nur mehr schwach alkalisch reagierte (p_H 7—8). Die Aufarbeitung erfolgte durch Einengen der alkohol. Lösung und Verdünnen mit Wasser. Dort, wo die substituierten FME (evtl. nach Kühlen und Kratzen) kristallin ausfielen, wurden sie abgesaugt, ml. Wasser gewaschen und aus dem in der Tabelle 2 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Blieben sie ölig, wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen abgedampft. Der Rückstand kristallisierte auf Zusatz von Petroläther, evtl. nach einigem Stehen

Tabelle 2. Substituierte Formaminomalonester (FME)

A: $R_3CH_2C(COOR')_2$ bzw. B: $R''\left[CH_2C(COOR')_2\right]_2$
$\quad\quad\quad

auf Eis. Der Bis-FME (VI d) kristallisierte erst nach chromatographischer Reinigung (Benzol/Al_2O_3).

b) Durch oxydative Kupplung[4].

0,01 Mol C-Propargyl-FME (Dimethyl- oder Diäthyl-), in 15 ml Methanol gelöst, gab man zu einer Lösung von 2,5 g (0,025 Mol) Cu_2Cl_2 und 4,0 g (0,075 Mol) NH_4Cl in 25 ml Wasser. Die Lösung wurde mit einigen Tropfen wäßr. Ammoniak auf p_H von ca. 6 gebracht und unter heftigem Rühren wurden während 30 Min. 10 ml H_2O_2 (30%) unter die Oberfläche der Suspension getropft, wobei sich unter Selbsterwärmung und starkem Schäumen ein dichter hellgrüner Niederschlag abschied. Nach weiteren 30 Min. Rühren unter Luftdurchleiten (Zimmertemp.) wurde die gesamte Reaktionsmischung mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt und das Lösungsmittel nach dem Trocknen (Na_2SO_4) im Vak. verdampft. Ausbeuten und weitere Eigenschaften der Diacetylen-tetraester siehe Tab. 2.

c) Durch Hydrierung der Alkinyl-FME.

Die Totalhydrierung zu den gesättigten Verbindungen (Alkyl-FME) und partielle Hydrierung zu den Alkenyl-FME erfolgte unter Verwendung von Pd-Tierkohle (10%) bzw. des Lindlar-Katalysators[4] in Äthanol als Lösungsmittel. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff (2 Mol bzw. 1 Mol pro Dreifachbindung) wurde die Hydrierung unterbrochen und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeuten und Eigenschaften siehe Tab. 2.

d) Durch Wasseraddition an die Alkinyl-FME.

Wasseraddition zu den Keto-FME erfolgte durch 1—2stdg. Schütteln einer Lösung der Alkinyl-FME in 80%iger Ameisensäure unter Zusatz von ca. 10 Gew.-% $HgSO_4$. Anschließend wurde in gesättigte wäßr. Ammonsulfatlösung eingegossen, mit Essigester ausgeschüttelt, mit Sodalösung entsäuert und der Abdampfrückstand nach dem Trocknen aus den in der Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

(2,3-Dibrom-3-phenyl-n-propyl)-formaminomalonsäure-diäthylester

1,6 g (5 mMol) trans-Phenallyl-FME (XI, R = Phenyl, R′ = Äthyl) wurden in 6 ml absol. Chloroform gelöst; hierauf wurde eine Lösung von 0,8 g Brom (5 mMol) in 5 ml Chloroform während 15 Min. zugetropft. Nach weiteren 15 Min. (Zimmertemp.) wurde mit viel Äther verdünnt und der ausfallende Niederschlag (1,8 g, d. s. 75% d. Th.) aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 139—141°.

$C_{17}H_{21}Br_2NO_5$. Ber.: Br 33,35. Gef.: Br. 33,02.

Die IR-Spektren der substituierten FME standen durchwegs mit den Erwartungen im Einklang. Bei den symmetrischen Bis-FME (z. B. VI d), aber auch beim Phenylpropargyl-FME (II, R = Phenyl) waren wegen der Symmetrie des Moleküls bzw. wegen der durch zwei große Reste substituierten Acetylenbindung (annähernde Symmetrie) die Dreifachbindungen im Spektrum nicht mehr nachweisbar. Die IR-Spektren der cis-trans-isomeren FME (XI, R = Phenyl) waren sehr ähnlich und unterschieden sich hauptsächlich durch eine starke Bande bei 965 cm^{-1} im Falle der trans-Verbindung (trans CH=CH!). Wie bereits erwähnt, konnten Banden, die einer Allengruppierung entsprechen würden, in keinem Fall festgestellt werden.

Darstellung der Monoamino-mono- und Diamino-dicarbonsäuren (Tabelle 3).

Die Hydrolyse der alkyl- und alkinyl-substituierten FME sowie des Acetonyl-FME (Tab. 2) erfolgte durch 4stdg. Kochen mit 6 n Salzsäure. Nach dem Abdampfen der Säure im Vak. und einmaligem Abdampfen mit Wasser wurden wegen der Wasserlöslichkeit im Falle der ersten drei Aminosäuren der Tab. 3 (R_3 = HC≡C, H_2C=CH und CH_3CO) die Hydrochloride in Äthanol gelöst und die freien Aminosäuren mit Pyridin ausgefällt. Bei allen übrigen Aminosäuren wurde die konzentrierte warme wäßr. Lösung der Hydrochloride mit gesättigter Na-acetat-Lösung versetzt, wobei die freien Aminosäuren sofort oder nach kurzem Kühlen ausfielen. Wegen der Gefahr

Tabelle 3. Monoamino-mono-

$R_3 \cdot CH_2CH(NH_2)COOH$ bzw.

Verbdg. Nr.	R_3	Ausbeute %	Schmp.[12] (Zers.)	Formel	Ber. N	Gef. N
III[3]	HC≡C	75	235—240	$C_5H_7NO_2$	bekannt[3]	
XII[2]	H_2C=CH	60	250—255	$C_5H_9NO_2$	bekannt[2]	
XIV[10]	CH_3CO	63	135—137	$C_5H_9NO_3$	10,68	10,75
III	C_6H_5C≡C	79	215—218	$C_{11}H_{11}NO_2$	7,40	7,62
XII	C_6H_5CH=CH	70	213—215	$C_{11}H_{13}NO_2$	7,33	7,12
X	$C_6H_5(CH_2)_2$	75	206—209	$C_{11}H_{15}NO_2$	7,25	6,96
	R″					
VII a	$(C≡C)_2$	87	> 300	$C_{10}H_{12}N_2O_4$	12,50	12,41
VII b	$(CH=CH)_2$	44	> 300	$C_{10}H_{16}N_2O_4$	12,27	12,12
VII c[7, 14]	$(CH_2)_4$	81	> 300	$C_{10}H_{20}N_2O_4$	12,06	11,83
VII d	C≡C	84	> 300	$C_8H_{12}N_2O_4$	13,99	13,61
VII e	CH=CH	70	> 300	$C_8H_{14}N_2O_4$	13,86	13,92
VII f[7, 14]	$(CH_2)_2$	82	> 300	$C_8H_{16}N_2O_4$	bekannt[7, 14]	

[14] *D. H. Simmonds*, Biochem. J. **58**, 520 (1954).

einer möglichen Laktonbildung[2] wurden die Alkenyl-FME (XI; bzw. VI b und VI e) durch 5stdg. Stehen und anschließendes 1stdg. Erhitzen mit der berechneten Menge alkohol.-wäßr. n NaOH verseift; nach Abdampfen des überschüssigen Alkohols und Versetzen mit soviel konz. Salzsäure, daß die Konzentration ca. 2 n betrug, wurde (evtl. nach Zusatz von Eisessig als Lösungsvermittler) noch $^1/_2$—1 Std. am Wasserbad erhitzt. Die Isolierung der Aminosäuren erfolgte, wie oben beschrieben.

Alle Aminosäuren wurden, soweit dies die Löslichkeit zuließ, aus Wasser bzw. aus wäßr. Äthanol umkristallisiert bzw. umgefällt, sonst nur ausgekocht.

Die *Phenylureido-derivate* bzw. *Di-phenylureido-Verbindungen* (Tab. 3) wurden aus den Aminosäuren durch Lösen in der äquivalenten Menge n NaOH, Schütteln mit 10proz. Überschuß von Phenylisocyanat (20 Min.), Abfiltrieren von evtl. gebildetem Diphenylharnstoff und Ansäuern des Filtrates erhalten und aus Äthanol oder Äthanol-Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkte siehe Tab. 3.

Die *3-Phenyl-hydantoine* bzw. *Bis-(3-phenyl-hydantoine)* (V, VIII, Tabelle 3) erhielt man aus den Phenylureido-Verbindungen durch Lösen in warmem Eisessig, Versetzen mit dem gleichen Vol. konz. Salzsäure und 1/4 stdg. Erhitzen am Wasserbad. Der Abdampfrückstand wurde aus Äthanol oder Eisessig-Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkte siehe Tab. 3.

5,5-Diphenyl-3-propargyl-hydantoin (XVIII, R_1 = R_2 = Phenyl).

5,0 g (0,02 Mol) 5,5-Diphenylhydantoin wurden in einer Lösung aus 0,46 g Na in 100 ml absol. Äthanol 30 Min. erhitzt und dann zu der Suspension des Na-Salzes 3,0 g (0,025 Mol) Propargylbromid gegeben. Nach 4 Stdn. Erhitzen am Wasserbad wurde auf die Hälfte eingeengt und mit 100 ml Wasser versetzt. Der zuerst ölig ausfallende Niederschlag erstarrte nach Reiben

und Diamino-dicarbonsäuren

$R''[CH_2CH(NH_2)COOH]_2$

Phenylureidoderivat			3-Phenylhydantoin				
Schmp. (Zers.)	Äqu.-Gew. Ber.	Gef.	Schmp.	Ber. C	Ber. H	Gef. C	Gef. H
162—164	232	238	128—130	67,28	4,70	66,59	4,59
159—161[2]	—		—	—		—	
143—145[10]	250	253	—	—		—	
169—171	308	305	162—165	74,47	4,86	74,19	4,63
168—170	310	314	180—184	73,95	5,52	73,58	5,40
141—144	312	311	160—162	73,45	6,16	73,26	6,03
Di-phenylureidoderivat			Di-phenylhydantoin				
213—215	231	234	> 300	67,60	4,25	67,26	4,26
198—200	233	238	212—214	66,96	5,15	66,42	5,35
192—194	235	234	210—212	66,34	6,03	66,08	6,02
172—175	219	227	296—299	65,66	4,51	65,06	4,77
183—186	220	213	209—212	65,33	4,99	65,64	4,95
221—223[8]	221	218	252—254	65,01	5,46	64,77	5,23

und Kühlen. Ausbeute: 5,0 g (86% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Nadeln; Schmp. 136—138°.

$C_{18}H_{14}N_2O_2$. Ber. C 74,49, H 4,86, C 74,62, H 4,85.

Das *5-Methyl-3-propargyl-hydantoin* (XVIII, R_1 = H, R_2 = Methyl) wurde analog dargestellt, nur mußte nach dem Verdünnen mit Wasser mit Äther extrahiert werden. Das Hydantoin, das in einer Ausbeute von 85% d. Th. anfiel, stellte ein farbloses Öl dar, das sich bei 0,01 Torr und 125—135° Luftbadtemp. im Kugelrohr destillieren ließ.

$C_7H_8N_2O_2$. Ber. N 18,41. Gef. N 18,23.

Die Hydrierung von XVIII zu den *3-n-Propyl-hydantoinen* (XIX) verlief in Äthanol unter Verwendung von Pd-Tierkohle oder Raney-Ni glatt und lieferte nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge in fast theoretischen Ausbeuten das

5,5-Diphenyl-3-propylhydantoin (XIX, R_1 = R_2 = Phenyl) vom Schmp. 144—147° (aus Äthanol-Wasser).

$C_{18}H_{18}N_2O_2$. Ber. C 73,45, H 6,16. Gef. C 73,39, H 6,17

bzw. das *5-Methyl-3-n-propyl-hydantoin* (XIX, R_1 = H, R_2 = Methyl) vom Schmp. 51—53° (aus Äther-Petroläther).

$C_7H_{12}N_2O_2$. Ber. C 53,83, H 7,74. Gef. C 54,01, H 7,56.

5,5-Diphenyl-3-acetonyl-hydantoin (XX).

Die Wasseraddition an die Dreifachbindung des 5,5-Diphenyl-3-propargyl-hydantoins erfolgte wie bei den Alkinyl-FME (S. 387) angegeben. Durch Sublimation bei 0,01 Torr und 140—150° konnten aus dem rohen Reaktionsprodukt ca. 40% des Ketons erhalten werden, das bei 190—194° schmolz.

$C_{18}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 70,12, H 5,23. Gef. C 69,94, H 5,28.

Synthesen von Heterocyclen

XII. Mitteilung: Über das Anibin

Von

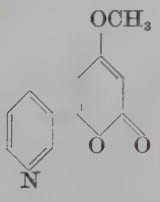
E. Ziegler und E. Nölken

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

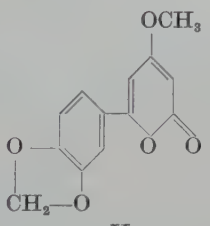
(Eingegangen am 2. Mai 1958)

Es wird über eine einfache Synthese von Anibin berichtet

Aus dem Holz südamerikanischer Rosenholzbäume (Aniba duckei Kostermans und Aniba rosaeodora Ducke) konnten *W. B. Mors, O. R. Gottlieb* und *C. Djerassi*[1] ein neues Alkaloid der Zusammensetzung $C_{11}H_9NO_3$ gewinnen, dem sie auf Grund der durch Abbau erzielten Ergebnisse die Struktur eines 4-Methoxy-6-(3′-pyridyl)-α-pyrons I zuordnen. Besonders der Abbau durch Alkalien, der u. a. zum β-Aceto-acetylpyridin führt, und ferner die Erfassung verschiedener Bauelemente mit Hilfe spektrographischer Methoden ließen diesen Schluß zu.



I



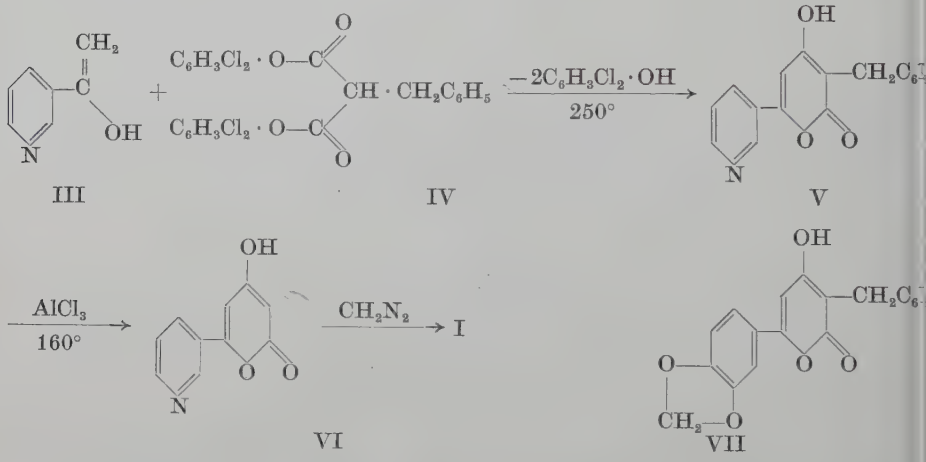
II

Neben dieser als „Anibin" bezeichneten Substanz haben die gleichen Autoren noch einen weiteren Stoff, das neutrale 4-Methoxy-6-(3′, 4′-methylendioxyphenyl)-α-pyron II, aus dem Rosenholzbaum gewonnen.

---

[1] J. Amer. chem. Soc. **79**, 4507 (1957).

Nach *E. Ziegler* und *H. Junek*[2] können aus Aryl-alkyl-ketonen durch Verschmelzen mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester IV in 3-Stellung durch Benzylgruppen substituierte 4-Hydroxy-α-pyrone leicht synthetisiert werden. Eine „Entbenzylierung" mit Hilfe von $AlCl_3$ ist dann möglich.



Wir haben nun versucht, nach diesem Verfahren das Anibin zu synthetisieren, was auch gelang.

Der Schmelzpunkt von 177—178° (lt. Lit.[1] 179°), ferner die von uns ebenfalls bestimmten Daten der UV-(Maxima[1] 228,5 und 315 mμ; Minimum[1] 269 mμ) und auch die der UR-Messungen[3] (5,77, 6,02 und 6,33 μ[1]) sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit für die Identität des Syntheseproduktes mit dem natürlichen Anibin.

Nicht möglich war es, auf diesem Wege die Begleitsubstanz II zu erhalten, da die Zwischenstufe, das 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(3′, 4′-methylendioxyphenyl)-α-pyron VII, bei der Behandlung mit $AlCl_3$ auch an der Methylenäther-Brücke eine Veränderung erfährt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy A. G.* (Basel) durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1. *3-Benzyl-4-hydroxy-6-(3′-pyridyl)-α-pyron V*

2 g 3-Acetylpyridin III werden mit 4,8 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester IV 30 Min. auf 250° erhitzt. Die kristallin erstarrende Schmelze wird zur Entfernung des gebildeten 2,4-Dichlorphenols mit Benzol

[2] Mh. Chem. (im Druck).

[3] Diese Messungen hat Herr Dr. *H. Bayzer* vom Institut für Physik. Chemie der Universität Graz durchgeführt, wofür wir ihm vielmals danken.

angerieben und der Rückstand aus Nitrobenzol, Phenylacetat, m-Kresol oder viel Butanol gereinigt. Plättchen vom Schmp. 301°. Ausb. 1,4 g = 50% d. Th.

$C_{17}H_{13}NO_3$. Ber. C 73,10, H 4,69, N 5,02.
Gef. C 72,98, H 4,67, N 5,13.

2. *4-Hydroxy-6-(3'-pyridyl)-α-pyron VI*

7,7 g 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(3'-pyridyl)-α-pyron V werden mit 14,3 g fein gepulvertem $AlCl_3$ vermischt und 10 Min. auf 160° erhitzt. Nach Zersetzen mit Eis löst man zwecks Entfernung von Begleitstoffen aus Lauge — Essigsäure um. Aus diesem Produkt können durch Lösen in verd. HCl weitere Begleitstoffe abgetrennt werden. Aus Dioxan, Nitrobenzol oder Butanol Nadeln vom Schmp. 212°. Reinausbeute 78% d. Th.

$C_{10}H_7NO_3$. Ber. C 63,49, H 3,73, N 7,41.
Gef. C 63,44, H 3,74, N 7,62.

3. *Anibin*[1] *I*

0,5 g 4-Hydroxy-6-(3'-pyridyl)-α-pyron VI werden in 8 ml absol. Methanol aufgeschlämmt und unter Eiskühlung portionsweise eine Lösung von 0,22 g Diazomethan in 30 ml Äther zugegeben. Nach längerem Stehen (4 Stdn.) und Abdunsten des Äthers löst sich das Anibin beim Erwärmen im verbleibenden Methanol und kristallisiert dann in Nadeln. Ausb. an noch etwas hellgelbem Anibin 0,33 g = 63% d. Th. Nach Sublimation im Vakuum (130°/0,3 mm) und anschließender Kristallisation aus Äthanol oder Trichloräthylen schmelzen die nun farblosen Nadeln bei 177—178°.

$C_{11}H_9NO_3$. Ber. C 65,02, H 4,46, N 6,89.
Gef. C 64,99, H 4,50, N 6,84.

4. *3-Benzyl-4-hydroxy-6-(3',4'-methylendioxyphenyl)-α-pyron VII*

Ein Gemisch von 1 g Acetopiperon und 3,9 g Benzylmalonsäureester IV wird 30 Min. auf 255° erhitzt. Nach Behandeln der erkalteten Schmelze mit Benzol reinigt man das α-Pyron VII durch Kristallisieren aus Äthanol, Butanol, Dioxan, Chlorbenzol oder Eisessig. Ausbeute 1,7 g = 85% d. Th.; Nadeln bis Balken vom Schmp. 266°.

$C_{19}H_{14}O_5$. Ber. C 70,82, H 4,38. Gef. C 70,62, H 4,26.

Die Cyclisierung der 6-Desoxyhepturonsäure

Von

V. Prey und **O. Szabolcs**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 31. März 1958)

Cyclite sind als Zwischenglieder der Umwandlung von Kohlehydraten zu Aromaten in der Natur von größtem Interesse. Es gelang, durch intramolekulare Aldolkondensation von 6-Desoxyhepturonsäure Polyhydroxy-cyclohexancarbonsäure darzustellen.

Hexahydroxy-cyclohexane und ihre Derivate sind von größtem Interesse, da sie als Zwischenglieder der Umwandlung von Kohlehydraten zu Aromaten in der Natur angesehen werden.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, solche Cyclite auch in vitro darzustellen. Soweit wir feststellen konnten, gelang dies nur in zwei Fällen, und zwar durch Cyclisierung von 6-Nitro-6-desoxyglucose[1] und durch Cyclisierung von 1,6-Dijod-dimethylenmannit[2]; solche Kohlehydrattypen kommen in der Natur nicht vor.

Wenn auch Desoxyuronsäuren bis jetzt in Naturstoffen nicht aufgefunden werden konnten, sind doch andere Uronsäuren in der Natur sehr häufig anzutreffen. Wir versuchten daher die Cyclisierung der von uns erstmalig dargestellten 6-Desoxyhepturonsäure[3] in Analogie zur Synthese von *Grosheintz* und *Fischer*[1].

Allerdings wurde bei diesen Cyclisierungsversuchen angenommen, daß die negative Carboxylgruppe die benachbarte Methylengruppe genau so aktiviert wie die negative Nitrogruppe. Wie bereits der erste Versuch zeigte, ist dies jedoch nicht der Fall. Diesen Umstand kann man darauf zurückführen, daß das Bariumsalz der Carbonsäure nicht mehr aktivierend

---

[1] *J. Grosheintz* und *H. O. L. Fischer*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1476 (1948).
[2] *F. Micheel*, Ann. Chem. **496**, 77 (1932).
[3] *V. Prey* und *O. Szabolcs*, Mh. Chem. **89**, 350 (1958).

wirkt. Dieses Salz bildet sich aber sofort im Gegensatz zu dem Nitronsäuresalz, das nur allmählich im Verlaufe der Reaktion entsteht.

Da die Cyclisierung der 6-Desoxyhepturonsäure nicht einfach wie bei der 6-Desoxy-6-nitroglucose vor sich ging, erschien es uns ratsam, eine Versuchsreihe mit mehreren Kondensationsmitteln anzustellen und die Reaktionsprodukte chromatographisch zu untersuchen.

Aus der großen Zahl der bekannten Aldolkondensationsmittel (bei der Cyclisierung handelt es sich ja um eine intramolekulare Aldolkondensation) wählten wir einige besonders wirksame Vertreter aus. Diese sind in der folgenden Tabelle 1 nach steigender Acidität zusammengestellt.

Tabelle 1

Kondensationsmittel:	Reaktions-		R_F-Werte:						
	Temp. °C	Dauer Stdn.	0,14 sauer —	0,23 sauer, reduz.	0,31 sauer, reduz.	0,44 — reduz.	0,45 sauer —	0,58 sauer —	0,73 sauer —
$Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$ ..	20	24	—	+++	+	—	+	—	—
$Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$ ..	100	1	—	+	+	—	+	++	+++
Amberlite IRA 400 ..	20	24	—	+++	+	—	+	—	—
Amberlite IRA 400 ..	100	1	—	+++	++	—	++	—	—
KCN	20	24	++	++	+	—	—	—	—
KCN	100	1	+++	+	—	—	—	—	—
Piperidin in molaren Mengen	100	1	—	+++	++	—	—	—	++
Piperidin in katalyt. Mengen	100	1	—	+++	+	—	—	—	—
NaH_2PO_4	100	5	—	+++	+	+	++	—	—
$Ca(HSO_3)_2$.....	100	5	—	+++	+	+	—	—	—
HCl, H_2SO_4, H_3PO_4.	100	5	—	+++	—	++	—	—	—

Bei allen Versuchen wurden einige Kubikzentimeter einer 10%igen wäßrigen Lösung von 6-Desoxyhepturonsäure mit dem Kondensationsmittel versetzt und bei 20° C bzw. bei 100° C (kochendes Wasserbad) reagieren gelassen. Nach der Reaktion wurden die Basen durch Kationenaustausch mit Amberlite IR 120 entfernt und das Filtrat chromatographiert. Die Säuren fällten wir durch ein geeignetes Fällungsmittel [bei HCl und HCN Ag_2CO_3, bei H_2SO_4 und H_3PO_4 $BaCO_3$, bei $Ca(HSO_3)_2$ und NaH_2PO_4 $Ba(OH)_2$], wobei die Silber- bzw. Bariumsalze der organischen Säuren in Lösung blieben. Nach dem Kationenaustausch chromatographierten wir die freien Säuren aufsteigend auf Schleicher- & Schüll-Papier Nr. 2043 b mit Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) als Laufmittel. Entwickelt wurde mit Bromphenolblau bzw. Methylrot und mit ammoniakal. Silbernitrat.

Tabelle 1 gibt die Resultate der Kondensationsversuche wieder. In der Tabelle 2 findet man die R_F-Werte einiger Testsubstanzen, die zum Vergleich herangezogen wurden.

Tabelle 2

	R_F-Wert	Säure	reduz.
6-Desoxyhepturonsäure ...	0,23	+	+
Chinasäure	0,30	+	—
Dehydrochinasäure	0,30	+	+
6-Desoxyhepturon	0,44	—	+
Glykolsäure	0,58	+	—
Milchsäure	0,73	+	—

Ein Vergleich der beiden Tabellen läßt die folgende Deutung für einzelne R_F-Werte zu:

$R_F = 0{,}14$ sauer, ammoniakal. Silbernitrat ohne NaOH-Zusatz nicht reduzierend. Mit NaOH-Zusatz reduzierend, ebenfalls nach vorheriger Behandlung mit HCl reduzieren. Kommt nur bei der Reaktion von 6-Desoxyhepturonsäure mit KCN vor. Daraus kann man schließen, daß es sich hier um eine durch starke Alkalien und Säuren verseifbare Cyanhydrinverbindung handelt.

$R_F = 0{,}23$ ist eindeutig das Ausgangsprodukt: 6-Desoxyhepturonsäure.

$R_F = 0{,}31$ sauer und reduzierend. Es liegt auf derselben Höhe wie Chinasäure und Dehydrochinasäure, kommt auch bei der Kondensation mit saurem Kondensationsmittel vor. Es kann also eine cyclische Verbindung ähnlich der Dehydrochinasäure sein.

$R_F = 0{,}44$ nicht sauer, reduzierend. Ist eindeutig 6-Desoxyhepturon.

$R_F = 0{,}45$ sauer, nicht reduzierend. Kommt auch bei der Umsetzung mit NaH_2PO_4 im sauren Gebiet vor, kann also kein alkalisches Abbauprodukt sein. Es kann sich hier wieder um ein Cyclisierungsprodukt handeln.

$R_F = 0{,}58$ sauer, nicht reduzierend. Kommt nur bei der stark alkalischen Behandlung von 6-Desoxyhepturonsäure und von Glucuron vor. Wahrscheinlich handelt es sich hier um die Glykolsäure, die beim alkalischen Abbau von Zuckern neben Milchsäure entstehen kann.

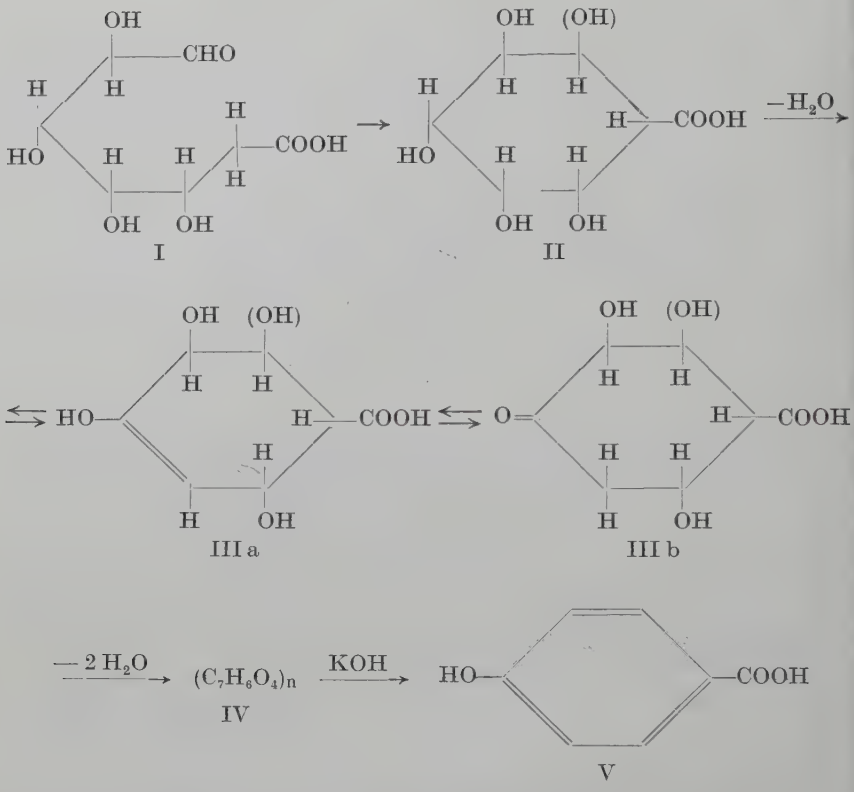
$R_F = 0{,}73$ sauer, nicht reduzierend. Ist eindeutig Milchsäure.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei den Cyclisierungsversuchen von 6-Desoxyhepturonsäure zwei Produkte mit den R_F-Werten 0,31 und 0,45 entstanden, die cyclische Verbindungen sein können. Das Produkt mit $R_F = 0{,}31$ entsteht bei allen Kondensationsversuchen mit Ausnahme derer, bei denen Mineralsäuren als Kondensationsmittel benützt wurden. Das Produkt mit $R_F = 0{,}45$ entsteht hauptsächlich bei der Anwendung des Anionenaustauschers Amberlite IRA 400 und von NaH_2PO_4 als Kondensationsmittel.

Um zu beweisen, daß die beiden Produkte mit $R_F = 0{,}31$ und $R_F = 0{,}45$ tatsächlich cyclische Verbindungen sind, mußte man sie isolieren. Dies erfolgte unter Anwendung der Säulenverdrängungschromatographie.

Bei den Cyclisierungsversuchen mit Piperidin und NaH_2PO_4 konnten diese Umsetzungsprodukte wegen der zu geringen Mengen voneinander nicht getrennt werden. Nur die Cyclisierung mit dem Anionenaustauscher Amberlite IRA 400 führte zum Ziel. Bei diesem Versuch konnten 80% der 6-Desoxyhepturonsäure umgesetzt werden, wobei als Hauptmenge ein schwarzes Kondensationsprodukt erhalten wurde. Die beiden Substanzen mit den R_F-Werten 0,45 und 0,31 konnten als die Pentahydroxy-cyclohexancarbonsäure (II) bzw. die Tetrahydroxy-cyclohexencarbonsäure (III a) identifiziert werden. Durch Behandeln mit Alkalien gelang auch die Überführung von II in III a, tautomer mit III b und in dieser Form (als Trihydroxy-cyclohexanoncarbonsäure) reduzierend. Das schwarze Kondensationsprodukt erhielten wir aus beiden Cycliten. Nach der Elementaranalyse hatte dieses die Summenformel $(C_7H_6O_4)_n$, also genau um $3\,H_2O$ weniger als die Pentahydroxy-cyclohexancarbonsäure. Durch eine Alkalischmelze wurde es weiterhin in die p-Hydroxybenzoesäure übergeführt.

Aus den obigen Tatsachen stellen wir folgendes Reaktionsschema für die Cyclisierung der 6-Desoxyhepturonsäure auf:



6-Desoxyhepturonsäure (I) wird durch den Anionenaustauscher in die Pentahydroxy-cyclohexancarbonsäure (II) übergeführt. Diese geht durch Wasserabspaltung in die Tetrahydroxy-cyclohexencarbonsäure (III a), welche mit der reduzierenden Trihydroxy-cyclohexanoncarbonsäure (III b) tautomer ist, über. Durch weitere Wasserabspaltung kommt es dann zur Bildung des schwarzen Kondensationsproduktes (IV), das durch alkalischen Abbau in die p-Hydroxybenzoesäure (V) übergeführt wird.

Wir danken der Österreichischen Gesellschaft für Holzforschung für die Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Nach mehreren Cyclisierungsversuchen mit Piperidin, NaH_2PO_4 und mit dem Anionenaustauscher Amberlite IRA 400 wurde die folgende Methode als die beste ermittelt:

10 g 6-Desoxyhepturonsäure wurden in 200 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von überschüssigem Anionenaustauscher 24 Std. bei 90° unter Rühren

reagieren gelassen, die organischen Säuren mit überschüssigem HCl in Freiheit gesetzt und diese Lösung auf die Chromatographiersäule gegeben.

Die konische Chromatographiersäule hatte eine Füllhöhe von 100 ccm, der äußere Durchmesser betrug oben 40 mm, unten 25 mm. Unten wurde eine Glassinterplatte und ein Feineinstellhahn angebracht. Eine automatisch gesteuerte Fraktioniervorlage von *H. Berbalk* und *O. Szabolcs*[4] sorgte für bequemes und sicheres Arbeiten. Die zu chromatographierenden Flüssigkeiten wurden durch einen oben angebrachten Scheidetrichter aufgegeben.

Bei unseren Trennversuchen wurde ausschließlich die Verdrängungschromatographie angewendet und dabei der Anionenaustauscher Amberlite IRA 400 als Säulenfüllung benützt. Der Ionenaustauscher wurde nach der Regenerierung mit Propionsäure beschickt und mit destilliertem Wasser gut gewaschen. Die Säule wurde vor dem Eintragen des Ionenaustauschers mit Wasser gefüllt und dadurch Gasblasenfreiheit der Füllung erzielt. Die Füllung wurde oben durch einen Glassintereinsatz abgeschlossen.

Das oben beschriebene Reaktionsgemisch wurde durch den Scheidetrichter mit einer Geschwindigkeit von rund 100 ccm/Stde. auf die Säule gegeben und nachher mit n/10 HCl mit derselben Geschwindigkeit entwickelt, 300 Fraktionen mit je 10 ccm Inhalt aufgefangen und die einzelnen Fraktionen auf ihr Reduktionsvermögen und HCl-Gehalt untersucht. Etwa 50 Fraktionen, vom Ende der Fraktionierung zurückgerechnet, wurden auch papierchromatographisch untersucht und dabei folgende Produkte festgestellt:

1. $R_F = 0{,}23$ (6-Desoxyhepturonsäure) gemeinsam mit Propionsäure gleich von Anfang an in geringen Mengen vorhanden.
2. $R_F = 0{,}23$ (6-Desoxyhepturonsäure) in mehreren Fraktionen zusammen mit Propionsäure enthalten.
   $R_F = 0{,}31$ (Cyclit).
3. $R_F = 0{,}31$ (Cyclit) in einigen Fraktionen nur mit Propionsäure.
4. $R_F = 0{,}31$ (Cyclit).
   $R_F = 0{,}73$ (Milchsäure).
   $R_F = 0{,}58$ (Glykolsäure)
   $R_F = 0{,}45$ (Cyclit)
   } in einigen Fraktionen zusammen enthalten.
5. $R_F = 0{,}45$ (Cyclit) allein bzw. in den letzten Fraktionen zusammen mit Salzsäure enthalten.

Nach Entfernen der Salzsäure mit Ag_2CO_3 und des Silberions mit dem Kationenaustauscher Amberlite IR 120 wurden alle Fraktionen jeweils im Vak. eingedampft und auf diese Weise eine Mengenbilanz aufgestellt. 2 g 6-Desoxyhepturonsäure konnten zurückgewonnen werden, alle anderen Fraktionen wogen zusammen nur rund 1 g. Rund 7 g Ausgangsmaterial blieben in dem Ionenaustauscher als in Säure unlösliches, schwarzes Produkt zurück.

Aus den obigen Fraktionen konnten neben dem Ausgangsmaterial die Produkte mit den R_F-Werten 0,31 und 0,45 isoliert werden. Die eingedampften Lösungen ergaben jedoch noch unreine Sirupe. Diese wurden durch Aufnehmen in Methanol und Behandeln mit wenig A-Kohle gereinigt und nach Wegdampfen des Lösungsmittels über P_2O_5 getrocknet. Auf diese Weise konnten einige Zehntelgramme von beiden Substanzen erhalten werden. Durch Lösen der Sirupe und Fällen mit Äther konnten wir diese in feste Form überführen. Schmelzpunkte waren jedoch wegen Zersetzlichkeit nicht erhältlich.

[4] Wird demnächst publiziert.

Wir versuchten beide Substanzen mit Pyridin-Acetanhydrid zu acetylieren, erhielten aber dabei als Hauptmenge ebenfalls ein schwarzes Kondensationsprodukt. Um die Konstitution der beiden Substanzen zu beweisen, wurden neben der Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung auch eine Bestimmung der aktiven Wasserstoffe nach *Zerewitinoff* durchgeführt; dadurch wurden beide Substanzen eindeutig als Cyclite identifiziert.

Pentahydroxy-cyclohexancarbonsäure ($R_F = 0{,}45$)

$C_7H_{12}O_7$.	Ber. MG 208,2,	C 40,40,	H 5,82,	akt. H 6,0
	Gef. MG 206,	C 39,87,	H 6,07,	akt. H 5,5

Tetrahydroxy-cyclohexencarbonsäure ($R_F = 0{,}31$)

$C_7H_{10}O_6$.	Ber. MG 190,2,	C 44,20,	H 5,30,	akt. H 5,0
	Gef. MG 193,	C 43,81,	H 5,50,	akt. H 4,7

Das schwarze Kondensationsprodukt entstand aus beiden Cycliten thermisch durch Eindampfen mit Mineralsäuren sowie durch Behandeln mit basischen Substanzen (z. B. Pyridin). Es konnte auch aus dem Anionenaustauscher des ursprünglichen Reaktionsgemisches durch Herauslösen mit Natronlauge und Fällen dieser Lösung mit Mineralsäuren erhalten werden. Die Analyse ergab:

54,00% C und 4,10% H.

Danach hatte das schwarze Kondensationsprodukt die Summenformel $(C_7H_6O_4)_n$. Bezogen auf Pentahydroxy-cyclohexancarbonsäure enthält das obige Kondensationsprodukt $3\,H_2O$ weniger.

Das schwarze Kondensationsprodukt hatte folgende Eigenschaften: Unlöslich in Wasser, löslich in Alkalien, wenig löslich in Alkohol. Aus der alkalischen Lösung konnte es mit Mineralsäuren wieder ausgefällt werden. Durch Behandeln mit starken Mineralsäuren wurden keine chromatographisch nachweisbare Hydrolysenprodukte erhalten.

Durch eine vorsichtige Alkalischmelze ging die Substanz vollständig in Lösung, wurde dann mit Mineralsäuren ausgefällt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde chromatographiert und dabei ein fluoreszierender Streifen erhalten, welcher seinen Schwerpunkt bei $R_F = 0{,}90$ hatte. Dieser Fleck gab folgende Reaktionen: Mit Bromphenolblau sauer, mit ammoniakal. Silbernitrat keine Färbung, mit $FeCl_3$ gelb, mit Ammonvanadat gelb und mit diazotierter Sulfanilsäure tiefgelb. Nach diesen Eigenschaften handelte es sich hier um die m- bzw. p-Hydroxybenzoesäure. Durch Eindampfen der ätherischen Lösung und Kristallisieren aus Alkohol-Benzol konnten geringe Mengen Kristalle erhalten werden. Diese konnten durch Sublimation gereinigt und durch den Schmelzpunkt (215° C) als p-Hydroxybenzoesäure identifiziert werden.

Polarographische Untersuchungen in wasserfreiem Äthylendiamin

II. Mitteilung[1]

Von

G. Schöber und V. Gutmann

Aus dem Institut für Anorganische und Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 8. April 1958)

Es werden die Halbwellenpotentiale von Alkali- und Tetraalkylammoniumionen sowie des Sauerstoffes in wasserfreiem Äthylendiamin gegen eine wäßrige Normalkalomelelektrode bestimmt und die Einflüsse von Leitsalz und Anion studiert.

Zur Erweiterung des Potentialbereiches in Äthylendiamin wurde Tetraäthylammoniumnitrat an Stelle von Natriumnitrat als Leitsalz verwendet. Es besitzt von den untersuchten quartären Ammoniumsalzen die beste Löslichkeit und Leitfähigkeit bei einem Stufenfußpotential von — 2,74 V (Tab. 1). Dieses wird durch Wasserzusatz zu positiveren Potentialen verschoben. Dabei ist bemerkenswert, daß bei Zugabe von nur 5 Vol.-% Wasser das Stufenfußpotential von — 2,08 V erreicht wird, das mit dem der rein wäßrigen Lösung des Tetraäthylammoniumnitrates identisch ist.

Beim ebenfalls gut löslichen Tetraäthylammoniumperchlorat wird ein Stufenfußpotential von nur — 1,80 V aufgefunden (Tab. 1). Die ausgeprägte Abhängigkeit des Stufenfußpotentials von der Natur des Anions ist in der beschriebenen Meßanordnung[1] auch bei Salzen anderer Kationen in wasserfreiem Äthylendiamin zu beobachten.

Halbwellenpotentiale und Kurvenform der Polarogramme verschiedener Ionen, z. B. Thallium(I), Kadmium(II), Silber oder Natrium hängen

[1] I. Mitt.: *V. Gutmann* und *G. Schöber*, Mh. Chem. **88**, 206 (1957).

in Äthylendiamin sowohl von der Natur des Leitsalzes als auch von der Natur des Anions ab, ähnlich wie in Lösungen in Acetonitril[2] und Essigsäureanhydrid[3].

Tabelle 1. Stufenfußpotentiale tetraalkylierter Ammoniumsalze in Äthylendiamin gegen NKE
Galvanometerempfindlichkeit jeweils 1 μA/mm

Salz	Konzentration (Mol/Liter)	Spez. Leitfähigkeit (Ohm^{-1} · cm^{-1}) bei 23°	EF (Volt)
$[(C_2H_5)_4N]NO_3$	0,1	$1{,}3 \cdot 10^{-3}$	— 2,74
$[(C_2H_5)_4N]ClO_4$	0,1	$2{,}7 \cdot 10^{-4}$	— 1,80
$[(C_2H_5)_4N]Cl$	0,01	$1{,}5 \cdot 10^{-4}$	— 2,12
$[(CH_3)_4N]Br$	0,01	$2{,}0 \cdot 10^{-5}$	— 1,79
$[(CH_3)_4N]ClO_4$	0,01	—	— 1,98
$[(C_3H_7)_4N]J$	0,01	—	— 1,68
$[n\text{-}(C_4H_9)_4N]J$	0,01	—	— 2,35
$[(C_2H_5)_3iso\text{-}C_5H_{11} \cdot N]J$ ...	0,01	—	— 1,98

In Äthylendiamin treten bei gleicher Grundlösung unter gleichen Meßbedingungen verschiedene Halbwellenpotentiale bei Kadmiumchlorid, Kadmiumnitrat und Kadmiumperchlorat auf. Außerdem hängt das Halbwellenpotential eines Kadmiumsalzes auch von der Natur des Leitsalzes ab (Tab. 2).

Tabelle 2. Abhängigkeit des Halbwellenpotentiales des Kadmiums von Anion und Leitsalz

Kadmiumsalz \ Leitsalz	$NaNO_3$	LiCl	$[(C_2H_5)_4N]NO_3$
Chlorid	— 0,64	— 0,74	— 0,46
Nitrat	— 0,50	— 0,60	— 0,60
Perchlorat	— 0,70	— 0,80	— 0,54

Als Erklärung hiefür kommt die Überlagerung von zwei Effekten in Betracht:

1. Die Diffusionspotentiale an der Grenze zwischen wäßriger und nichtwäßriger Phase werden durch die Natur des Leitsalzes mitbestimmt. Ein Einfluß des Depolarisators ist, wie festgestellt wurde, bei Konzentrationen unterhalb 10^{-2} Mol/Liter nicht vorhanden. Oberhalb dieser

[2] *I. M. Kolthoff* und *J. E. Coetzee*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 870, 1852 (1957).

[3] *V. Gutmann* und *E. Nedbalek*, Mh. Chem. **89**, 203 (1958).

Konzentration werden die Halbwellenpotentiale auch trotz i.R-Korrektur konzentrationsabhängig, was auf meßbare Veränderungen des Diffusionspotentials auch durch den Depolarisator schließen läßt.

Die Dichtungsverhältnisse der Membran sind ohne meßbaren Einfluß auf das Donnan-Potential, wie durch polarographische Untersuchungen von Kadmium-, Thallium- und Bleisalzen bei extrem verschiedenen Membrandichtungen festgestellt wurde.

2. Die Solvatationsverhältnisse in der Äthylendiaminlösung werden ebenfalls vom Leitsalz abhängig sein, wie z. B. in Wasser oder Acetonitril bekannt ist[4].

Die Verwendung eines Nitrates als Leitsalz in Äthylendiamin ist dadurch möglich, daß in Äthylendiamin keine katalytische Verschiebung der Nitratwelle durch einwertige Kationen erfolgt, wie folgendermaßen gezeigt wurde[5].

In reinem Äthylendiamin erfolgt bei 10^{-3} m Lösungen von $LiNO_3$ oder Tetraäthylammoniumnitrat nach der Welle des Kations ein steiler Anstieg mit $E_F = -3{,}05$ V. Dieselben Ergebnisse erbrachten auch die Untersuchungen von 10^{-3} m Lösungen von LiCl und $KClO_4$. Dieser Anstieg ist somit von der Natur der gelösten Stoffe unabhängig und auf eine Reaktion des Lösungsmittels an der Quecksilbertropfelektrode zurückzuführen. Zur Erklärung sind in Betracht zu ziehen:

a) Abscheidung des bei der Eigenionisation des Lösungsmittels entstehenden Solvens-Kations:

$$2\,NH_2(CH_2)_2NH_2 \rightleftharpoons [NH_2(CH_2)_2NH_3]^+ + [NH_2(CH_2)_2NH]^-$$

b) Quecksilber fungiert in Äthylendiamin als Elektronenelektrode, ähnlich wie in flüssigem Ammoniak[6,7] und Hydrazin[8].

c) Amalgambildung.

Äthylendiammoniumchlorid gibt in Äthylendiamin eine Welle, die mit steigender Konzentration zu negativen Werten wandert. Der Endanstieg bei — 3,05 V wird jedoch hiedurch nicht beeinflußt; er ist demnach nicht auf das Äthylendiammoniumion zurückzuführen.

Da weiters die Möglichkeit der Amalgambildung durch die weit vom Endanstieg entfernte Welle des Kations ausgeschlossen werden konnte, ist die Funktion des Quecksilbers als Elektronenelektrode in Äthylen-

---

[4] *H. Strehlow*, Z. Elektrochem. **56**, 827 (1952).

[5] Ähnliche Versuche hat *D. Ilkovič* [Coll. Czech. Chem. Communic. **4**, 480 (1932)] in wäßriger Lösung ausgeführt.

[6] *H. A. Laitinen* und *C. J. Nyman*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2241 (1948).

[7] *H. A. Laitinen* und *C. J. Nyman*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3002 (1948).

[8] *C. Furlani*, Ann. Chim. [Rom] **45**, 264 (1955); ref. Chem. Abstr. **49**, 14531 (1955).

diamin wahrscheinlich, wie schon von *Shaap* und Mitarbeitern vermutet wurde[9].

Tabelle 3. Halbwellenpotentiale von Alkalisalzen und Sauerstoff in Äthylendiamin mit Tetraäthylammoniumnitrat als Leitsalz gegen NKE

Salz	Volt	Tomeš-Zahl mV
LiCl	— 2,41	98
$NaClO_4$	— 1,97	108
$NaNO_3$	— 2,15	112
RbCl	— 2,11	110
$RbNO_3$.....	— 1,86	110
NH_4Cl	— 2,05	74
$KClO_4$	— 2,00	37
CsCl	— 1,82	122
$CsNO_3$	— 2,15	117
O_2	1. Stufe: etwa — 0,20	—
	2. Stufe: — 1,58	74

Lithium, untersucht als Lithiumchlorid: Bei Konzentrationen unterhalb $5 \cdot 10^{-4}$ m werden Kurven mit horizontalem Grenzstrom ohne Maximum erhalten. Dabei besteht Linearität zwischen Konzentration und Stufenhöhe. Die irreversible Abscheidung ergibt sich außerdem aus dem Vergleich des Halbwellenpotentials (— 2,41 V) mit dem Stufenfußpotential von — 2,31 V.

Natrium gibt als Perchlorat bei $c = 10^{-3}$ m ein stark entwickeltes Maximum 1. Ordnung, das durch die in Äthylendiamin aktiven Dämpfer (Methylenblau und Agar) nicht unterdrückt wird. Beim Nitrat tritt kein Maximum auf, wohl aber ein unregelmäßiger Grenzstrom, durch den die Ausmessung der Polarogramme unmöglich gemacht wird. Es wurde keine Linearität zwischen i_D und c aufgefunden.

Rubidium als Chlorid ergibt bei Konzentrationen bis zu $8 \cdot 10^{-3}$ m Kurven mit horizontalem Grenzstrom ohne Maximum, wobei die *Ilkovič*-Gleichung befolgt wird. Bei höheren Konzentrationen treten Maxima und Anomalien beim Stufenanstieg auf.

Ammonium als Chlorid befolgt nicht die *Ilkovič*-Gleichung. Außerdem zeigten sich Maxima, deren Höhen bis $c = 5 \cdot 10^{-3}$ konzentrationsabhängig sind und nicht gedämpft werden konnten.

Kalium als Perchlorat zeigt bei $c = 2 \cdot 10^{-3}$ m Kurven mit waagrech-

[9] *W. B. Shaap, A. E. Messner* und *F. C. Schmidt*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2683 (1955).

tem Diffusionsstrom ohne Maxima, wobei die *Ilkovič*-Gleichung befolgt wird. Oberhalb $5 \cdot 10^{-3}$ m erhält man unbrauchbare Kurven, die nicht einmal die Feststellung des Halbwellenpotentials gestatten.

Cäsium als Chlorid gibt bei $c < 1 \cdot 10^{-3}$ m trotz eines konzentrationsabhängigen sehr spitzen Maximums noch vermeßbare Kurven, die die *Ilkovič*-Gleichung erfüllen. Ähnlich wie beim Kalium bekommt man bei Konzentrationen zwischen $1 \cdot 10^{-3}$ m und $5 \cdot 10^{-3}$ m unbrauchbare Kurven, zwischen $5 \cdot 10^{-3}$ m und $8 \cdot 10^{-3}$ m Kurven mit waagrechtem Diffusionsstrom und zwei Maxima, von denen sich das erste am Stufenanstieg befindet, wie dies bei Alkalibestimmungen in Wasser von *Abresch*[10] und *Majer*[11] beobachtet wurde.

Sauerstoff gibt in Äthylendiamin zwei Stufen, von denen die erste einen so unregelmäßigen Kurvenverlauf besitzt, daß die Ausmessung nur näherungsweise erfolgen konnte. Die zweite Stufe (— 1,58 V), welche kein Maximum aufweist, ist sowohl von der Tropfgeschwindigkeit als auch von der Zusammensetzung der Untersuchungslösung abhängig. Das in Tab. 3 angegebene Halbstufenpotential ist bei einer Tropfgeschwindigkeit von 7 Sek. gemessen; bei einer Tropfgeschwindigkeit von 3 Sek. wird bei der 2. Sauerstoffwelle bei anderem Kurvenverlauf ein Halbwellenpotential von — 1,01 V gefunden. Schließlich sinkt bei extrem langsam tropfenden Kapillaren ($t = 15$ Sek.) das Halbwellenpotential auf — 0,65 V. Zusätze von Erdalkalinitraten verringern das Halbwellenpotential der 2. Stufe weiter auf — 0,5 V, ohne die 1. Stufe nachweisbar zu verändern.

Ähnlich wie in Wasser geben Alkalisalze in Äthylendiamin gut vermeßbare Kurven nur bei Tropfzeiten oberhalb 10 Sek. sowie innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches. Andererseits ist die in Wasser bekannte Invarianz des Halbwellenpotentials gegenüber anderen Ionen nicht gegeben. Die Abhängigkeit des Halbwellenpotentials von Anion und Leitsalz ist in Äthylendiamin so ausgeprägt, daß es nur in bezug auf ein *bestimmtes* Leitsalz und Anion definiert werden kann.

Im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen in Äthylendiamin[1] konnten die bei den Alkalien auftretenden Maxima weder mit einer Kombination von Methylenblau und Agar noch mit einer der beiden Komponenten gedämpft werden. Bemerkenswert erscheint ferner, daß Rubidium und Cäsium in Äthylendiamin quantitativ bestimmt werden können (Tab. 3). Analytische Bedeutung dürfte dies jedoch nur dann erlangen, wenn die Maxima gedämpft und der Konzentrationsbereich, in dem die *Ilkovič*-Beziehung gilt, erweitert werden kann.

Systematische Versuche zur Auffindung wirksamer Dämpfer werden gegenwärtig unternommen.

[10] *K. Abresch*, Angew. Chemie **48**, 683 (1935).
[11] *V. Majer*, Z. analyt. Chemie **92**, 401 (1933).

Experimenteller Teil

Das gereinigte und entwässerte Äthylendiamin[1] hatte bei 20° C eine spezifische Leitfähigkeit von $5{,}1 \cdot 10^{-7}$ $Ohm^{-1}\,cm^{-1}$. $[(C_2H_5)_4N]NO_3$[12] wurde durch Neutralisation von $[(C_2H_5)_4N]OH$ mit Salpetersäure hergestellt. Die unreinen Kristalle wurden dreimal mit chromatographisch reinem, wasserfreiem Aceton im Soxhlet extrahiert und 24 Stdn. über P_2O_5 getrocknet. Die verwendeten Salze waren analysenrein und wurden wie folgt getrocknet:

LiCl durch mehrtägiges Erhitzen auf 200° C, $KClO_4$ bei 250° C, RbCl bei 150° C, CsCl bei 120° C, NH_4Cl über P_2O_5 bei Zimmertemperatur und $NaNO_3$ mehrere Tage bei 80° C. $[(C_2H_5)_4N]ClO_4$[13] wurde aus $[(C_2H_5)_4N]OH$ und $HClO_4$ hergestellt und im Vak. bei 100° C getrocknet. Die übrigen quartären Ammoniumsalze wurden mehrere Tage im Vak. über P_2O_5 getrocknet. $[(C_2H_5)_3iso\text{-}(C_5H_{11})N]J$ wurde aus Triäthylamin und Isoamyljodid hergestellt und aus Äther-Alkohol (1:4) dreimal umkristallisiert[14].

Äthylendiammoniumchlorid wurde durch Neutralisation einer wäßrigen Äthylendiaminlösung mit HCl hergestellt. Nach dem Eindampfen erhält man beim Ausfrieren weiße Kristalle, welche über P_2O_5 getrocknet werden.

Es wurde die vor kurzem beschriebene Meßanordnung[1] verwendet. Auch bei extrem verschiedener *Fritten*-Dichtung wurden nach entsprechender R.i-Korrektur immer dieselben Werte für $E_{1/2}$ erhalten.

Vor der Aufnahme jedes Polarogrammes wurde die Eigen-EMK des Systems NKE-Probelösung-Tropfelektrode gemessen, deren Werte nach maximal 10 Min. konstant blieben.

Der mit einer *Philips*-Leitfähigkeitsmeßbrücke gemessene Widerstand von meist 5000 Ohm wurde durch Multiplikation des bei maximaler Tropfengröße gefundenen Widerstandes mit $^4/_3$ erhalten[15].

Die Tropfelektrode wurde in der Grundlösung durch Auswägen einer bestimmten Tropfenzahl unter Berücksichtigung der jeweiligen Tropfzeit bei offenem Stromkreis geeicht. Für jede verwendete Tropfzeit wurde die jeweilige Kapillarkonstante berechnet.

Die Halbwellenpotentiale wurden, wie früher beschrieben[1], korrigiert. Die Korrektur stimmte in den meisten Fällen mit der R.i-Korrektur aus gemessenem Widerstand überein. In keinem Falle konnte aber eine Übereinstimmung der Werte mit den aus der Steilheit der Maxima oder des Leitsalzanstieges[16] erzielten Widerstandswerten bzw. den daraus berechneten Korrekturen gefunden werden. Die Prüfung auf Reversibilität wurden einerseits mit Hilfe der Gleichung nach *Tomeš*[17]

$$E_{3/4} - E_{1/4} = \frac{0{,}056}{n} \text{ (bei } 20°),$$

andererseits auch graphisch mit Hilfe folgender Gleichung durchgeführt:

$$E = E_{1/2} - \frac{0{,}058}{n} \lg \frac{i}{i_D - i} \text{ (bei } 20°)$$

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

---

[12] *L. M. Tucker* und *Ch. A. Kraus*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 454 (1947).

[13] *I. M. Kolthoff* und *J. F. Coetzee*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 870 (1957).

[14] *A. A. Marjott* und *E. R. Smith*, Natl. Bur. Standards, Circular 514, 10. August 1951.

[15] J. *Heyrovsky*, „Polarographie", Wien, Springer-Verlag 1941, S. 52.

[16] *I. Zlotowski* und *I. M. Kolthoff*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1297 (1942).

[17] *J. Tomeš*, Coll. Czech. Chem. Communic. **9**, 12, 81, 150 (1937).

Eine Untersuchung über Cytochrom-c aus Hefe

Von

H. Tuppy und **K. Dus**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 29. April 1958)

Aus Bäckerhefe wurden mit Hilfe einer neuen, einfachen Extraktionsmethode und durch Chromatographie der Extrakte an Ionenaustauschersäulen zwei Hämoprotein-Fraktionen mit Cytochrom-c-Aktivität gewonnen. Die mengenmäßig überwiegende, deren Eisengehalt 0,37% betrug, zeigte eine etwas höhere katalytische Aktivität im Bernsteinsäureoxydase-System als das aus Herzmuskel von Pferden isolierte Cytochrom-c. Diese Fraktion wurde für die Bestimmung der Anordnung der Aminosäuren in der Nachbarschaft der prosthetischen Gruppe verwendet. Die ermittelte Aminosäuresequenz, Phe-Lys-Thr-Arg-CyS-Glu-Leu-CyS-His-Thr-[Val, Glu], stimmt mit früher aufgeklärten homologen Sequenzen in Vertebraten- und Insekten-Cytochromen bezüglich des Abstandes der beiden Halbcystinreste voneinander und der diesen benachbarten Lage eines Histidin- und eines anderen basischen Restes überein, unterscheidet sich von ihnen jedoch in mancher anderer Hinsicht.

Aus verschiedenen Tierarten isoliertes Cytochrom-c besitzt weitgehend übereinstimmende Eigenschaften. Auch die Sequenz der Aminosäurereste in der Nachbarschaft der prosthetischen Gruppe hat sich in allen geprüften Fällen, wenn nicht als gleich, so doch als sehr ähnlich erwiesen[1, 2, 3]. Es war nun von Interesse zu untersuchen, ob sich die Ähnlichkeit im Muster der Aminosäurereste auch auf das Cytochrom-c eines Mikroorganismus wie der Hefe erstreckt.

---

[1] *H. Tuppy* und *G. Bodo*, Mh. Chem. **85**, 1182 (1954).
[2] *H. Tuppy* und *S. Paléus*, Acta Chem. Scand. **9**, 353 (1955).
[3] *H. Tuppy*, Z. Naturforsch. **12 b**, 784 (1957).

Voraussetzung für einen solchen Struktur-Vergleich war die Gewinnung von Cytochrom-c aus Hefe in genügender Ausbeute und Reinheit. Das von *Keilin*[4] ausgearbeitete Isolierungsverfahren eignet sich anscheinend nur für bestimmte Heferassen; seine Nachahmung führte bei uns (so wie auch an anderer Stelle[5]) nicht zu befriedigendem Erfolg. In der vorliegenden Arbeit werden die von uns verwendeten, einfachen Methoden zur Gewinnung und Reinigung von Cytochrom-c aus Hefe und die an dem isolierten Material angestellten Strukturuntersuchungen beschrieben.

Methoden und Versuche

Extraktion des Cytochroms-c aus Bäckerhefe

10 kg frische Preßhefe werden mit 2,5 l Essigester, 420 ml Glycerin und einer Lösung von 200 g Natriumdithionit in 5 l Wasser so lange gerührt, bis ein homogener Brei entstanden ist. Dieser bleibt 12 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Die durch Zentrifugieren erhaltene goldgelbe überstehende Lösung wird, wenn sie trübe ist, durch Einrühren von Hyflo Supercel (4 g je l) und Abnutschen geklärt (dabei bleibt ein kleiner Teil des Cytochroms-c an der Kieselgur adsorbiert; er kann aus dieser mit 2 m Ammonacetat eluiert werden). Das Filtrat enthält, nach seiner Extinktion bei 550 mμ, dem Maximum der Absorption des reduzierten Cytochroms-c im sichtbaren Wellenlängenbereich, zu schließen, 650 bis 700 mg Cytochrom. Sein pH beträgt etwa 6. Es wird zur Verminderung der Ionenstärke vor der nachfolgenden Adsorption des Hämoproteins an Amberlite XE 64 mit Wasser auf das dreifache Volum verdünnt.

Anreicherung durch Ionenaustausch

Amberlite XE 64 in der Ammoniumform (10 g lufttrockener Austauscher je 1 kg Hefe) wird zur Quellung in Wasser suspendiert und die Suspension durch tropfenweisen Zusatz von 2 n HCl auf pH 6,5 gebracht. Dann rührt man den Austauscher in die dreifach verdünnte Extraktionsflüssigkeit ein, wobei er sich durch Aufnahme des Cytochroms-c rosa färbt. Nach 1 bis 2stdg. Rühren ist die Adsorption vollständig; in der nunmehr gelbgrünen Lösung ist spektrophotometrisch kein Cytochrom-c mehr nachweisbar. Der mit Cytochrom-c beladene Austauscher wird in ein Chromatographierrohr gespült, in diesem mit Wasser gründlich gewaschen und durch Perkolieren mit 2 m Ammonacetatlösung eluiert. Das aus dem dunkelroten Eluat nach Dialyse durch Gefriertrocknung erhaltene Cytochrom-c-Präparat hatte einen Eisengehalt von 0,10%; das Verhältnis der bei 550 mμ und bei 280 mμ gemessenen Lichtabsorptionswerte (E_{550}/E_{280}) betrug 0,33.

Reinigung und Fraktionierung durch Chromatographie

500 g XE 64 (NH_4^+) wurden in der oben angegebenen Weise auf pH 6 bis 7 gebracht und in ein Chromatographierrohr mit 7,5 cm Durchmesser gefüllt. Die 20 cm hohe Austauschersäule wurde so lange mit 0,2 m Phosphatpuffer von pH 7,67 durchspült, bis die ausfließende Flüssigkeit genau den gleichen pH-Wert zeigte wie der oben aufgebrachte Puffer. Dann wurden 700 mg Cytochrom-c-Präparat (0,10% Fe), in einem möglichst kleinen Volumen des

[4] *D. Keilin*, Proc. Roy. Soc. London **B 106**, 418 (1930).
[5] *K. Zeile* und *F. Reuter*, Z. physiol. Chem. **221**, 101 (1933).

Puffers gelöst, vorsichtig mit Hilfe einer Kapillare auf die (vollkommen ebene) obere Fläche der Austauschersäule aufgetragen. Die Entwicklung erfolgte mit dem gleichen Puffer (pH 7,67), die Durchflußgeschwindigkeit wurde auf 10 ml/Stde. gedrosselt. Die aus der Säule austretende Flüssigkeit wurde unter Verwendung eines Fraktionsschneiders in 10-ml-Portionen gesammelt.

Bei der Chromatographie trennte sich das Cytochrom-c-Präparat in 4 Banden auf (Abb. 1). Schnell voran wanderte eine gelbbraune, cytochromfreie Zone (A), die viel Protein enthielt. Ihr folgten zwei rote Banden mit Cytochrom-c-Aktivität: Das in der schnelleren und der Menge nach geringeren (B) enthaltene Hämoprotein-Material hatte einen Eisengehalt von 0,29%; in der langsameren (C) befand sich die Hauptmenge (etwa 60%) des bei 550 mμ absorbierenden Materials, mit 0,37% Fe. Die am langsamsten wandernde Zone (D) blieb während der Chromatographie immer weiter zurück und ließ sich schließlich mit dem verwendeten Phosphatpuffer überhaupt nicht mehr vom Amberlite XE 64 ablösen, so daß zu ihrer Elution 2 m Ammonacetat verwendet wurde; obgleich diese Fraktion ein für Cytochrom charakteristisches Absorptionsspektrum besaß, war sie katalytisch nicht wirksam; ihr Eisengehalt war 0,31%. Die Chromatographie nahm 10 bis 14 Tage in Anspruch.

Abb. 1. Chromatographie eines rohen Cytochrom-c-Präparats aus Hefe an einer Säule von Amberlite XE 64. 0,2 m Phosphatpuffer, pH 7,67. (A) Cytochromfreie Verunreinigungen. (B) Hämoprotein-Fraktion mit 0,29% Fe und Cytochrom-c-Aktivität. (C) Hämoprotein-Fraktion mit 0,37% Fe und Cytochrom-c-Aktivität. (D) Denaturiertes Hämoprotein-Material

Die 2 Produkte mit Cytochrom-c-Aktivität (0,29% Fe und 0,37% Fe) verließen die Säule in stark verdünnter Lösung. Zur Gewinnung fester Cytochrom-c-Präparate wurden die pufferhältigen (0,2 m) Eluate mit Wasser auf das zehnfache verdünnt und rasch durch kleinere Amberlite XE 64-Säulen (pH 6,5; d = 4 cm; h = 5 cm) filtriert; das in der obersten Schichte der Austauschersäulen adsorbierte Cytochrom-c wurde mit Wasser gut gewaschen, mittels 2 m Ammonacetat eluiert und aus dem konzentrierten Eluat nach Dialyse durch Gefriertrocknung in Form eines dunkelroten Pulvers erhalten.

Einfacheres Verfahren zur Gewinnung von Hefe-Cytochrom-c mit 0,31% Fe

Auf folgende Weise läßt sich die Adsorption des Cytochroms-c aus der Hefe-Extraktionslösung mit einer Reinigung durch Chromatographie zeitsparend kombinieren: In ein Chromatographierrohr (d = 3 bis 4 cm) füllt man zunächst Amberlite XE 64 (pH 6,5) in breiiger wäßriger Suspension zu einer gleichmäßig gepackten 10 cm hohen Säule ein und überschichtet sodann den weißen Austauscher — wiederum gleichmäßig — mit rosafarbenem, mit Cytochrom-c beladenem Austauscher, wie er durch Einrühren von XE 64 in die Hefe-Extraktionslösung erhalten worden ist, bis zu einer Gesamthöhe von 20 cm. Behandelt man nun die Säule mit 1 m Ammonacetat (15 ml/Std.), so spielt sich in einer und derselben Operation sowohl Elution des Cytochroms

aus dem beladenen XE 64 im oberen Teil der Säule als auch eine gewisse chromatographische Reinigung im darunterbefindlichen unbeladenen Austauscher ab. Dabei erhält man in 2 bis 3 Stdn., nach Abtrennung einer vorauseilenden Zone von Verunreinigungen, ein rotes Eluat, aus dem sich ein Cytochrom-c-Präparat mit 0,26% Fe gewinnen läßt (Ausbeute 75%). Setzt man dem Eluat festes Ammonsulfat bis zu einer Sättigung von 80% zu, so fällt eine beträchtliche Menge eines farblosen Proteinniederschlags aus und das aus der überstehenden Lösung durch Dialysieren und Gefriertrocknung erhältliche Cytochrom-c hat einen Eisengehalt von 0,31%.

Eigenschaften des Hefe-Cytochroms-c

Die Maxima der Lichtabsorption liegen bei reduziertem Cytochrom-c aus Hefe (ebenso wie bei dem aus Säugetiermuskulatur gewonnenen Cytochrom) bei 280, 415, 521 und 550 mμ[6].

Zur Bestimmung der in Lösungen vorhandenen Menge Cytochrom-c wurde stets — nach Reduktion des Hämoproteins mit Natriumdithionit — die Lichtabsorption bei 550 mμ gemessen; den Berechnungen legten wir aus Gründen der Analogie zu den Verhältnissen bei Säugetier-Cytochrom-c einen angenommenen molaren Extinktionskoeffizienten von $\beta = 6{,}2 \times 10^7$ und ein angenommenes Molekulargewicht von 12.000 zugrunde.

Der Erfolg der der Reinigung der Cytochrompräparate dienenden Operationen läßt sich an der Veränderung des Verhältnisses der Extinktionswerte bei 550 mμ und 280 mμ messend verfolgen. Dieses Verhältnis (E_{550}/E_{280}) und der auf das Trockengewicht bezogene Eisengehalt der Präparate nehmen, wie wir uns überzeugen konnten, während der Reinigung parallel zu:

E_{550}/E_{280}	0,33	0,85	1,00	1,21
% Fe	0,10	0,26	0,31	0,37

Die Ermittlung des Eisengehaltes erfolgte nach der von *Paul*[7] modifizierten Methode von *Lorber*[8].

Die katalytische Aktivität des Cytochroms-c im Bernsteinsäureoxydase-System wurde manometrisch nach *Potter*[9] bestimmt, wobei jedoch an Stelle von Rattenleber ein 6proz. Rinderleber-Homogenat Verwendung fand[10]. Die Hefe-Cytochrom-c-Fraktion mit 0,37% Fe war in diesem System um etwa 15% aktiver, die Fraktion mit 0,29% Fe hingegen um etwa 5% weniger aktiv als Cytochrom-c-Präparate aus Pferdeherzmuskulatur, bezogen auf gleiche Extinktionswerte bei 550 mμ.

Abbau des Cytochroms-c mit Pepsin

420 mg Hefe-Cytochrom-c (0,37% Fe) lieferten, auf früher beschriebene Weise[2] mit Pepsin verdaut, 37 mg „Hämopeptid". Bei der Verteilungschromatographie auf einer Hyflo-Supercel-Säule[10] mit frischbereitetem n-Butanol-Eisessig-Wasser-Gemisch (4:1:5) hatte es den Anschein, als spalte sich das Produkt in 2 Zonen auf, die sich jedoch nicht klar voneinander trennten. Die

[6] *H. Theorell*, Biochem. Z. **285**, 207 (1936).
[7] *K. G. Paul*, Acta Chem. Scand. **2**, 430 (1948).
[8] *L. Lorber*, Biochem. Z. **181**, 391 (1927).
[9] *V. R. Potter*, in *W. W. Umbreit* u. a., Manometric Techniques and Tissue Metabolism, Burgess Publishing Co., Minneapolis 1951, Seite 139.
[10] *H. Tuppy* und *G. Bodo*, Mh. Chem. **85**, 1024 (1954).

unvollständig separierten Fraktionen lieferten bei der Totalhydrolyse (mit 5,7 n HCl, 15 Stdn., 105) die gleichen freien Aminosäuren (Glutaminsäure, Threonin, Histidin, Lysin, Arginin, Valin, Leucin, Phenylalanin, dazu wenig Alanin) und ergaben bei Endgruppenbestimmungen nach der DNP-Methode[11] den gleichen N-terminalen Aminosäurerest (Phenylalanin). Sie wurden auf Grund dieser Übereinstimmung und unseres Unvermögens, eine klare präparative Scheidung zu erzielen, bei den folgenden Versuchen zur Aufklärung der Aminosäuresequenz unterschiedslos eingesetzt.

Durch Behandlung mit Silbersulfat in essigsaurer Lösung[12] wurde das „Hämopeptid"-Material in prosthetische Gruppe und Polypeptid-Komponente gespalten[10], letztere zur Umwandlung von Cystein- in Cysteinsäurereste mit Perameisensäure oxydiert[10]. Die hämatinfreie, oxydierte Polypeptid-Komponente wird im folgenden als „*Dodekapeptid*" bezeichnet, da sie, wie spätere Untersuchungen zeigten, aus 12 Aminosäureresten zusammengesetzt ist.

Bestimmung der Aminosäurezusammensetzung des „Dodekapeptids"

Eine papierchromatographische Bestimmung der in einem Hydrolysat des „Dodekapeptids" vorhandenen Aminosäuren ergab die in Tab. 1 angeführten Werte. Die Auftrennung der Aminosäuren erfolgte durch 1-dimensionale absteigende Chromatographie auf 4 cm breiten und 50 cm langen Papierstreifen (Whatman Nr. 4). Ein aliquoter Teil des Hydrolysats wurde in

Tabelle 1. Zahl der Aminosäurereste im „Hämopeptid"

	Im Hydrolysat durch papierchromatographische Bestimmung ermittelt*	Auf Grund der Aminosäuresequenz erwartete Werte
Halbcystin**	1,9	2
Lysin	2,9	1
Histidin		1 } 3
Arginin		1
Glutaminsäure	4,2	2 } 4
Threonin		2
Alanin	0,3	—
Valin	1,0	1
Phenylalanin	1,6	1

* Werte auf Val = 1,0 bezogen.
** Als Cysteinsäure bestimmt.

4 µl wäßriger Lösung mit Hilfe einer Mikropipette in Form eines 3 cm langen Striches auf die Startlinie eines solchen Papierstreifens aufgetragen; für Vergleichszwecke wurden Lösungen der einzelnen im Hydrolysat vorkommenden Aminosäuren in verschiedenen bekannten Konzentrationen (0,5 bis 2×10^{-2} m) auf die Startlinie anderer Papierstreifen in gleicher Weise aufgebracht. Nach 15stdg. Entwicklung mit n-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) wurden die Streifen bei Raumtemp. getrocknet und sodann nochmals[13] 15 Stdn. lang mit

[11] *F. Sanger*, Biochemic. J. **39**, 507 (1945).
[12] *K. G. Paul*, Acta Chem. Scand. **4**, 239 (1950).
[13] *B. Keil*, Coll. Czech. Chem. Comm. **19**, 1006 (1954).

dem gleichen Lösungsmittelgemisch entwickelt. Nach neuerlichem Trocknen folgte die Anfärbung der Aminosäuren mit Ninhydrin durch kurzes Eintauchen der Papierstreifen in die von *Barrollier*[14] angegebene Reagenslösung und 24stdg. Trocknen bei Zimmertemp. in einem dunklen Raum. Die Aminosäuren Cysteinsäure, Alanin, Valin, Phenylalanin und Leucin erwiesen sich als scharf voneinander getrennt, Glutaminsäure und Threonin jedoch sowie die 3 basischen Aminosäuren Lysin, Histidin und Arginin waren einander noch zu eng benachbart, als daß sie hätten sauber voneinander geschieden werden können, und wurden darum gemeinsam bestimmt. Aus den Streifen wurden die den einzelnen Farbflecken entsprechenden Papierstückchen ausgeschnitten und in Eprouvetten 4 Stdn. mit je 5 ml Methanol eluiert[15]. Die violetten methanol. Lösungen wurden bei 500 mμ photometriert; von den Extinktionswerten kamen Blindwerte in Abzug, die durch Ausmessung von Eluaten aus gleich behandelten und gleich großen, aber aminosäurefreien Stückchen Papiers ermittelt wurden (diese Korrekturwerte waren gering, reproduzierbar und der Papierfläche streng proportional). Für jede einzelne Aminosäure wurde die Abhängigkeit der Extinktionsmeßwerte von der chromatographierten Aminosäuremenge gesondert bestimmt und im gewählten Mengenbereich für linear befunden (Aminosäuremengen zwischen 0,02 und 0,08 μMolen).

Versuche zur Ermittlung der Aminosäuresequenz

Endgruppenbestimmungen mit der DNP-Methode wurden außer an dem durch Pepsinabbau aus Cytochrom-c erhaltenen „Hämopeptid" auch am „Dodekapeptid" durchgeführt und erwiesen übereinstimmend Phenylalanin als einzigen aminoendständigen Rest.

Die Einwirkung von Trypsin auf das „Hämopeptid" lieferte 3 Spaltprodukte: zwei Dipeptide (Phe-Lys und Thr-Arg) und ein um die 4 Aminosäurereste der Dipeptide ärmeres Hämopeptid. Dieses wurde durch Adsorption an Talk und durch Verteilungschromatographie auf einer Kieselgur-Säule (mit n-Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5 als Lösungsmittel) gereinigt. Silbersalzspaltung und Oxydation mit Perameisensäure ließen daraus ein hämatinfreies „Octapeptid" gewinnen, das Cysteinsäure als N-terminalen Rest trug und außer Cysteinsäure noch Glutaminsäure, Threonin, Valin, Leucin und Histidin enthielt. Durch partielle Hydrolyse (konz. HCl, 8 Tage, 37°) wurde das „Octapeptid" zu einem komplexen Gemisch von Aminosäuren und Peptiden abgebaut; unter den Peptiden wurden $CySO_3H$-Glu, [Glu, Leu], [Glu, Leu, $CySO_3H$], Leu-$CySO_3H$, $CySO_3H$-His und Thr-[Val, Glu] identifiziert.

In dem durch eine enzymatische Verdauung des „Dodekapeptids" mit Subtilisin entstandenen Gemisch von Spaltprodukten konnten die folgenden Peptide nachgewiesen werden: Thr-Arg, $CySO_3H$-Glu, [Leu, $CySO_3H$, His] und Thr-[Val, Glu].

Die bei der Isolierung und Charakterisierung der untersuchten Peptide angewandten Methoden sind in früheren Arbeiten ausführlicher beschrieben worden[2, 10]. Dort findet sich auch eine Erklärung der verwendeten Symbole; hier sei nur daran erinnert, daß damit, daß 2 oder 3 Aminosäurereste in eine eckige Klammer gesetzt sind, angedeutet ist, daß ihre Reihenfolge nicht oder nicht eindeutig ermittelt worden ist.

---

[14] *J. Barrollier*, Naturwiss. **42**, 416 (1955).

[15] *F. G. Fischer* und *H. Dörfel*, Biochem. Z. **324**, 544 (1954).

Besprechung der Ergebnisse

Die im Versuchsteil angegebene Methode der Extraktion von Cytochrom-c aus Hefe mit einer Mischung von Essigester, Glycerin und wäßriger Dithionitlösung ist das Resultat zahlreicher Experimente. In deren Verlauf erwies es sich, daß in Abwesenheit von Dithionit (dessen Verwendung schon auf *Keilin*[1] zurückgeht) Cytochrom nur in Spuren freigesetzt wird. Ist Dithionit anwesend, so gehen beträchtliche Mengen Cytochrom in die Extraktionsflüssigkeit unter der Voraussetzung, daß deren Ionenstärke eine hohe ist. Es konnten beispielsweise mit 15proz. Kochsalzlösung in Gegenwart von Essigester und Dithionit 45 mg Cytochrom-c je kg frischer Preßhefe herausgelöst werden. Es ist jedoch von großem Nachteil, daß Cytochrom-c in konzentrierteren Kochsalzlösungen relativ schnell Zersetzung erleidet und sich aus Lösungen höherer Ionenstärke an Kationenaustauschern nicht adsorbieren läßt. Aus diesem Grund war der überraschende Befund willkommen, daß die Anwesenheit größerer Salzmengen im Extraktionsmedium entbehrlich wird, wenn man diesem Glycerin zusetzt.

Chromatographie von Cytochrom-c an Kationenaustauschern ist die einfachste und wirksamste Methode zu seiner Reinigung. Während das Atmungspigment tierischen Ursprungs sich an der Ammoniumform eines Carboxylaustauschers wie Amberlite XE 64 adsorbieren und an Säulen dieses Harzes in alkalischem Medium chromatographieren läßt — dieser Tatsache bedienten sich erstmals *Paléus* und *Neilands*[16] und später *Margoliash*[17] — gelingt unserer Erfahrung nach eine Adsorption und Chromatographie von Hefe-Cytochrom-c an Amberlite XE 64 erst bei niedrigeren pH-Werten.

Für die Aufarbeitung des extrahierten Cytochroms-c sind im experimentellen Teil zwei Wege angegeben worden: ein mühsamerer, tagelange Chromatographie erfordernder, der 40 mg einer Cytochrom-c-Fraktion mit einem Eisengehalt von 0,37%, und ein rascher, müheloser, der 49 mg Cytochrom-c mit 0,31% Fe zu gewinnen erlaubte. Der letztere wird stets dann vorzuziehen sein, wenn eine weitgehende Reinigung und eine Aufspaltung des Hefe-Cytochroms in Fraktionen nicht angestrebt wird.

Von Interesse ist der Befund, daß sich bei langsamer Ionenaustauscher-Chromatographie eines unreinen Hefe-Cytochrom-c-Präparats zwei katalytisch aktive Fraktionen voneinander trennten, von denen die eine im Bernsteinsäureoxydase-System der Säugerleber sogar aktiver war als Säuger-Cytochrom-c. Es ist bisher noch kein Versuch unternommen worden zu ermitteln, inwieweit sich diese zwei Fraktionen strukturell unterscheiden.

---

[16] *S. Paléus* und *J. B. Neilands*, Acta Chem. Scand. **4**, 1024 (1950).

[17] *E. Margoliash*, Biochemic. J. **56**, 529, 535 (1954).

Für die Ermittlung der Anordnung der Aminosäurereste in der Nachbarschaft der prosthetischen Gruppe wurde nur die katalytisch stärker wirksame Cytochrom-c-Fraktion mit 0,37% Eisengehalt eingesetzt. Von ihr wurde die schwächer aktive abgesondert, da mit der Möglichkeit gerechnet werden mußte, daß die Anwesenheit von mehr als einem Hämoprotein im Untersuchungsmaterial bei einer Strukturermittlung zu Fehlresultaten führen kann. Verunreinigungen, die nicht Hämoprotein-Natur besitzen und bei proteolytischer Verdauung kein Hämopeptid-Material liefern, können hingegen bei einer auf unsere Weise durchgeführten Bestimmung der Sequenz häm-naher Aminosäuren nicht stören, sosehr sie auch den Eisengehalt und das E_{550}/E_{280}-Verhältnis des Ausgangsmaterials herabsetzen mögen.

In dem „Hämopeptid", welches aus der Cytochrom-c-Fraktion mit 0,37% Fe durch Abbau mit Pepsin gewonnen worden ist, ist die prosthetische Gruppe des Cytochroms mit einer aus 12 Aminosäureresten zusammengesetzten Polypeptid-Komponente,

Phe-Lys-Thr-Arg-CyS-Glu-Leu-CyS-His-Thr-[Val, Glu],

verknüpft. Für diese Anordnung der Reste zeugen folgende Befunde:

Der N-terminale Rest der Sequenz ist Phenylalanin. Dieser endständige Rest ist mit Lysin verknüpft, da bei der Einwirkung von Trypsin auf das „Hämopeptid" ein Dipeptid Phe-Lys freigesetzt wird. Die Abspaltung dieses Dipeptids ist begreiflich, da Trypsin jene Peptidbindungen angreift, an denen Lysin- oder Argininreste mit ihren Carboxylgruppen beteiligt sind. Bei der Verdauung des „Hämopeptids" mit Trypsin wird außer Phe-Lys auch noch ein zweites Dipeptid, Thr-Arg, von dem restlichen Hämopeptid, welches jetzt nur mehr eine Octapeptidsequenz enthält, abgetrennt; Thr-Arg muß in Anbetracht der proteolytischen Spezifität des Trypsins zwischen Phe-Lys und die restliche Oktapeptidsequenz eingefügt werden. Letztere beginnt gemäß Endgruppenbestimmung mit einem Halbcystinrest. Die in Partialhydrolysaten und nach Verdauung mit Subtilisin identifizierten Peptide $CySO_3H$-Glu, Glu-Leu, [Glu, Leu, $CySO_3H$], Leu-$CySO_3H$, [Leu, $CySO_3H$, His] und $CySO_3H$-His zeigen, daß die Fortsetzung der Sequenz -CyS-Glu-Leu-CyS-His- lauten muß. Dafür, daß das Tripeptid Thr-[Val, Glu] vom C-terminalen Ende der Sequenz stammt und sich an den Histidinrest anschließt, spricht wohl nicht in direkter Weise ein Histidin und Threonin enthaltendes Peptid, sondern nur die Unmöglichkeit, das Tripeptid an anderer Stelle einzuordnen. Es mag hier jedoch auch erwähnt werden, daß die peptischen Abbauprodukte von Cytochrom-c anderer Herkunft (Rind, Huhn, Lachs, Seidenspinner) ebenfalls die Aminosäurefolge Thr-Val-Glu im Anschluß an einen Histidinrest in C-terminaler Position enthalten (vgl. Tabelle 2).

Zwischen den Ergebnissen einer papierchromatographischen Be-

stimmung der in der Polypeptidkomponente des „Hämopeptids" enthaltenen Aminosäuren (Tabelle 1) und den Zahlen der Aminosäurereste, wie sie sich aus der oben formulierten Polypeptidsequenz ergeben, besteht eine befriedigende Übereinstimmung, mit Ausnahme des Wertes für Phenylalanin; die quantitative Bestimmung ergab einen zwischen 1 und 2 (1.6) liegenden Wert, während bei der Sequenzermittlung Phenylalanin nur in N-terminaler Stellung festgestellt werden konnte und für einen weiteren Phenylalaninrest innerhalb der Aminosäurefolge jeglicher Hinweis fehlt. Diese Diskrepanz bedarf noch einer Aufklärung.

Ein Vergleich der in Hefe-Cytochrom-c ermittelten Aminosäuresequenz mit homologen, in Cytochrom-c anderer Herkunft schon früher aufgeklärten Sequenzen (Tabelle 2) offenbart eine Reihe signifikanter Übereinstimmungen. Besonders bemerkenswert ist der in allen Fällen gleiche Ab-

Tabelle 2. Vergleich der Aminosäuresequenzen in den aus Cytochrom-c verschiedenen Ursprungs durch Abbau mit Pepsin gewonnenen „Hämopeptiden"

1[2]	... Val—Glu(NH_2)—Lys—CyS—Ala—Glu(NH_2)—CyS—His—Thr—Val—Glu ...
n[2]	... Val—Glu(NH_2) Lys—CyS—Ser—Glu(NH_2) CyS—His—Thr—[Val, Glu] ...
ns[2]	... Val Glu(NH_2)—Lys—CyS—Ala—Glu(NH_2) CyS—His Thr—[Val, Glu] ...
en-nner[3]	... Val—Glu(NH_2)—Arg—CyS—Ala—Glu(NH_2)—CyS—His—Thr—[Val, Glu] ...
ker-fe	... Phe—Lys Thr—Arg—CyS—Glu Leu —CyS—His—Thr—[Val, Glu] ...

stand zwischen den zwei Halbcystinresten, welche durch die Ausbildung von Thioätherbrücken im Hämoprotein die prosthetische Gruppe mit der Proteinkomponente verbinden, und die dem einen Halbcystinrest benachbarte Stellung eines Histidinrestes. Wie *Ehrenberg* und *Theorell*[18] durch Bau eines Modells demonstriert haben, lassen sich zwei in eine Polypeptidkette eingebaute Cysteinreste unschwer mit ihren Thiolgruppen an die Vinylgruppen eines Protoporphyrinmoleküls addieren, soferne sie in der Aminosäuresequenz von einander durch zwei andere Aminosäurereste getrennt sind und die Polypeptidkette die Gestalt einer α-Helix annimmt. Eine solche sekundäre Struktur der Polypeptidkette bringt dann auch den Histidinrest in eine räumliche Position, die für eine Anlagerung eines Imidazol-Stickstoffatoms an das Eisenatom der prosthetischen Gruppe besonders günstig ist. Dieser Histidinrest ist aller Wahrscheinlichkeit nach ein integrierender Bestandteil des „aktiven Zentrums" des Cytochroms-c[1] und liefert eine der zwei häm-gebundenen basischen Gruppen des Cytochrom-c-Apoproteins, welche nach *Theorell* und *Åkeson*[19] für die

[18] *A. Ehrenberg* und *H. Theorell*, Acta Chem. Scand. **9**, 1193 (1955).
[19] *H. Theorell* und *Å. Åkeson*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1804 (1941).

Hämochromogen-Natur des Hämoproteins verantwortlich sind. — Alle bisher untersuchten Cytochrome stimmen ferner hinsichtlich der Lage eines stark basischen Aminosäurerestes (Arginin oder Lysin) und einer Tripeptidsequenz, Thr-Val-Glu, überein; ob diese Gleichheit einer funktionellen Bedeutung zuzuschreiben ist, ist nicht bekannt.

Die Unterschiede, die in der ermittelten Aminosäuresequenz zwischen Hefe-Cytochrom-c einerseits und Cytochromen tierischen Ursprungs andererseits bestehen, sind — wie aus genetischen Gründen nicht unpassend erscheint — zahlreicher als die bisher innerhalb der Gruppe tierischer Cytochrome beobachteten; sie betreffen die Natur der beiden zwischen den Halbcystinresten gelegenen Aminosäuren (Glu, Leu) und die Aminosäurefolge, die dem Argininrest vorangeht (Phe-Lys-Thr-).

Zu einem Zeitpunkt, als unsere Versuche zur Extraktion und Reinigung von Hefe-Cytochrom-c zum Zwecke einer Bestimmung der Aminosäuresequenz bereits beendet waren, wurde von *Okunuki* und Mitarbeitern[20] eine schöne und ergiebige Methode zur Gewinnung von Hefe-Cytochrom-c publiziert. Mit Hilfe dieses Verfahrens, welches allerdings im Vergleich zu unserem bedeutend langwieriger ist, wurde ein kristallisiertes Präparat erhalten, dessen E_{550}/E_{280}-Quotient 1,28 betrug. Eine noch weitergehende Reinigung scheint kürzlich chinesischen Autoren gelungen zu sein[21]; sie berichten, daß ihr Präparat sich elektrophoretisch in 2 gefärbte Fraktionen auftrennen ließ, von denen die mengenmäßig überwiegende einen Eisengehalt von 0,43% und eine größere katalytische Aktivität im Succinoxydase-System besaß als Cytochrom-c-Präparate aus Säugerherzen. Beide Fraktionen zeigten das gleiche charakteristische Absorptionsspektrum, das mit den Spektren von Cytochrom-c anderen Ursprungs identisch war. *Yčas* und *Drabkin*[22] gewannen aus Hefe ein Cytochrom-c-Präparat mit 0,344% Fe, *Minakami* und Mitarbeiter[23] ein solches mit 0,36—0,37% Fe, in beiden Fällen durch chromatographische Reinigung an Kationenaustauschern.

Zusatz bei der Korrektur: *Nunnikhoven*[24] hat eben die Isolierung von zwei Cytochrom-c-Komponenten aus Bäckerhefe in elektrophoretisch einheitlichem Zustand (Eisengehalt 0,44% bzw. 0,47%; E_{550}/E_{280} 1,26 bzw. 1,18) und einen Vergleich ihrer Aminosäurezusammensetzung mit jener von Cytochrom-c aus Pferdeherz beschrieben.

Für die freundliche Überlassung von Preßhefe sind wir den Vereinigten *Mautner-Markhof*schen Preßhefe Fabriken, Wien, zu großem Dank verpflichtet.

[20] *B. Hagihara, T. Horio, J. Yamashita, M. Nozaki* und *K. Okunuki*, Nature **178**, 629 (1956).

[21] *W.-C. Li* und *C. L. Tsou*, Sci. Sinica (Peking) **5**, 663 (1957); Chem. Abstr. **51**, 16679 h (1957).

[22] *M. Yčas* und *D. L. Drabkin*, J. Biol. Chem. **224**, 921 (1957).

[23] *S. Minakami*, J. Biochem. (Japan) **42**, 749 (1955); *S. Minakami, H. Ishikura* und *K. Satake*, ibid. **43**, 575 (1956).

[24] *R. Nunnikhoven*, Biochim. Biophys. Acta **28**, 108 (1958).

Aufrichtiger Dank wird dem *Van't Hoff Fonds* für die durch Verleihung eines Stipendiums gewährte Unterstützung der Arbeit ausgesprochen.

Den Untersuchungen kam auch die großzügige Hilfe zugute, die dem II. Chemischen Institut der Universität Wien durch Zuwendungen der *Rockefeller Foundation* erwiesen worden ist.

Es sei ferner dankbar erwähnt, daß Herr Dr. *R. K. Zahn*, Frankfurt/M. uns im Hinblick auf die Möglichkeiten der Extraktion von Cytochrom-c aus Hefe hilfreich beraten hat.

Über die Synthese von Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd

Von

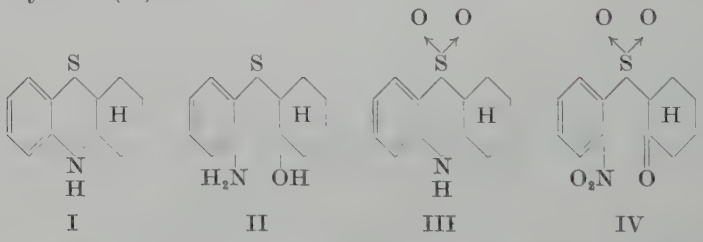
O. Hromatka, J. Augl und **K. Wiltschke**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 17. April 1958)

In dieser Arbeit wurde Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd als erstes Derivat des bisher unbekannten Hexahydrophenthiazins durch pyrolytische Abspaltung von HCl aus 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenylsulfon dargestellt.

In einer früheren Veröffentlichung[1] konnten wir darauf hinweisen, daß die von *Culvenor*[2], *Cauquil*[3] und *Fusco*[4] als Hexahydrophenthiazin (I) beschriebene Verbindung in Wirklichkeit o-Aminophenyl-2-hydroxycyclohexylsulfid (II) war[5].



Wirkliches Hexahydrophenthiazin und Derivate dieser Verbindung sind bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Da für das Hexahydro-

[1] *O. Hromatka, M. Vaculny, H. Petrousek* und *F. Grass*, Mh. Chem. **88**, 307 (1957)).

[2] *C. C. J. Culvenor, W. Davies* und *N. S. Heath*, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 278, 282.

[3] *G. Cauquil, H. Barrera* und *R. Barrera*, Bull. soc. chim. France [5] **17**, 1276 (1950).

[4] *R. Fusco* und *G. Palazzo*, Gazz. chim. ital. **81**, 735 (1951).

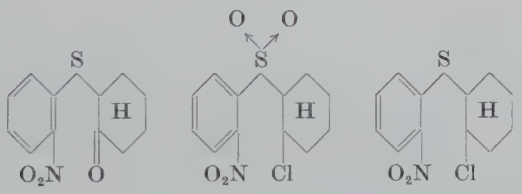
[5] In der Zwischenzeit wurden diese Ergebnisse von *F. Asinger, M. Thiel* und *H. Kaltwasser*, Ann. Chem. **606**, 67 (1957), bestätigt.

phenthiazin-9-dioxyd eine bessere Kristallisationsfähigkeit zu erwarten war, haben wir es uns in dieser Arbeit zunächst zum Ziel gesetzt, diese Verbindung darzustellen und ihre Eigenschaften zu untersuchen.

Eine partielle Hydrierung von Phenthiazin-9-dioxyd in Eisessig mit Platinoxyd war unter Normaldruck wegen Vergiftung des Katalysators nicht durchzuführen.

In einer Reihe von Arbeiten[6] wurden Piperidine aus aliphatischen Aldehyden oder Ketonen, die in δ-Stellung eine Nitro- oder in γ-Stellung die CN-Gruppe tragen, auf dem Wege der katalytischen Hydrierung dargestellt.

Wir wollten zunächst versuchen, Verbindung III aus der Verbindung IV durch Hydrierung darzustellen. Um letztere zu erhalten, kondensierten wir 2-Chlorcyclohexanon mit Natrium-o-nitrothiophenolat unter Stickstoff, um eine Disulfidbildung zu verhindern. Das erhaltene 2-Oxocyclohexyl-o-nitrophenylsulfid (V)[7] ließ sich aber mit Wasserstoffperoxyd nicht zu Verbindung IV oxydieren, da die Oxydation wahrscheinlich zuerst an der Ketogruppe erfolgte und zur Spaltung des Moleküls führte. Auch der Versuch, Natrium-o-nitrosulfinat mit 2-Chlorcyclohexanon zu Verbindung IV zu kondensieren, führte nicht zum Ziel. Wir erhielten bei Umsetzungen in verschiedenen Lösungsmitteln entweder das Ausgangsprodukt zurück oder bei sehr langem Kochen ein undefinierbares, schwarzes, hochviskoses Öl. Ebenso erfolglos war eine Kondensation ohne Lösungsmittel.



V VI VII

Fusco und *Palazzo*[4] haben die Darstellung von Dihydrobenzthiazin-1-dioxyd durch Reduktion von β-Chloräthyl-o-nitrophenylsulfon mit $SnCl_2$ beschrieben. Wir stellten das bisher nicht beschriebene 2-Chlorcyclohexyl-

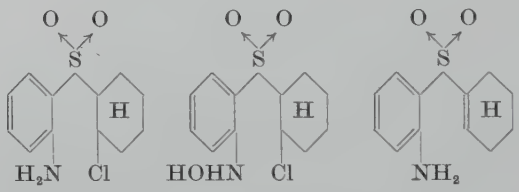
[6] *H. Henecka*, Chem. Ber. **82**, 104 (1949). *N. F. Albertson* und *J. L. Fillman*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2818 (1949). *N. F. Albertson*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2594 (1950). *C. F. Koelsch* und *S. T. Rolfson*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1871 (1950). *R. E. Rowman* und *W. D. Fordham*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 2753. *E. A. Braude* und *J. S. Fawcett*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 3113. *V. Boekelheide*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 790 (1947). *H. Stetter* und *H. Figge*, Chem. Ber., **87**, 1331 (1954).

[7] *K. Fujii*, Yakugaku Zasshi **77**, 347 (1957). Chem. Abstr. **1957**, 12100g, hat diese Verbindung aus o-Nitrophenylschwefelchlorid und Cyclohexanon dargestellt.

o-nitrophenylsulfon (VI) aus dem entsprechenden Sulfid VII her. Die Reduktion mit $SnCl_2$ führte aber zu einem dunklen Pech. Die durch Destillation im Hochvakuum isolierte Verbindung zeigte im IR-Spektrum zwei ν-NH-Banden, was darauf hinwies, daß der gewünschte Ringschluß nicht eingetreten war.

Wir haben also versucht, den Ringschluß eventuell durch katalytische Hydrierung zu erreichen. Es sind Arbeiten[8] bekannt, in denen δ-Halogenfettsäurenitrile durch Co-Katalysatoren bei 100 at und 70° zu Piperidinen ringgeschlossen wurden.

Wir hydrierten das Dioxyd (VI) mit Pd-Katalysator, wobei zwar nicht das ringgeschlossene Produkt, wohl aber das bisher unbekannte Amin (VIII) erhalten wurde. Die Konstitution wird aus der Analyse und dem Vorliegen von zwei ν-NH-Banden im IR-Spektrum gefolgert.



VIII IX X

Die Hydrierung der Verbindung mit Pd-Kohle verläuft über eine schnelle Reaktion unter Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff zum entsprechenden Hydroxylamin (IX) und eine langsame Reaktion unter Aufnahme eines weiteren Mols Wasserstoff zum Amin (VIII), so daß Verbindung IX leicht isoliert werden kann. Die Hydrierungsgeschwindigkeit hängt weitgehend von der Beschaffenheit des Katalysators ab. Die Konstitution von Verbindung IX geht aus den Analysen und dem IR-Spektrum hervor. Als Vergleichssubstanz für letzteres wurde Phenylhydroxylamin verwendet. Bei beiden Spektren stimmen sowohl die ν-OH- wie die ν-NH-Banden überein. Der Versuch, die Verbindung VIII mit Hilfe eines alkalischen Kondensationsmittels ringzuschließen, führte nicht zum Ziel. Wir ließen KOH und Natriumäthylat in absol. Äthanol einwirken, was jeweils unter Abspaltung von HCl zum Olefin X führte. Sogar in heterogener Phase (K_2CO_3 in absol. Äthanol) gab VIII nach 3stdg. Kochen unter Rückfluß in guter Ausbeute das Olefin. Daß hier nicht die isomere Verbindung III vorlag, konnte mit Hilfe der IR-Spektroskopie bewiesen werden, da das Spektrum zwei scharfe ν-NH-Banden aufwies. Auf Grund des negativen induktiven Effektes, den die SO_2-Gruppe ausübt, nehmen wir an, daß

[8] Badische Anilin- und Sodafabrik (Erf.: *H. Kröper*), DBP 855 561, Chem. Zbl. **1953**, 4118.

die Abspaltung eines Protons an dem der SO_2-Gruppe benachbarten Kohlenstoffatom begünstigt wird und die Doppelbindung des Olefins in 1,2-Stellung liegt.

Um eine eventuelle Umlagerung des Olefins X in das ringgeschlossene Produkt zu untersuchen, haben wir es im zugeschmolzenen Rohr 2 Stdn. auf 220°erhitzt, ohne die geringste Veränderung des Schmelzpunktes gegenüber der Ausgangssubstanz zu beobachten. Es trat nur geringe Zersetzung und Braunfärbung auf.

Das Amin VIII läßt sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren. Erhitzt man die Verbindung bei Normaldruck unter Durchleiten von Stickstoff auf 210 bis 230°, so erfolgt unter pyrolytischer Abspaltung von HCl der Ringschluß zum Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd (III) (Schmp. 194—194,5°). Diese Verbindung unterscheidet sich ganz deutlich vom isomeren Olefin X. Sie ist ebenso wie das Phenthiazin-9-dioxyd nahezu unlöslich in Säuren und Basen. Das IR-Spektrum zeigt eine einzige scharfe ν-NH-Bande, wie es für das ringgeschlossene Produkt zu erwarten ist.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chem. Universitäts-Institutes ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

o-Nitrophenyl-2-oxocyclohexyl-sulfid (V): 18,0g o-Nitrothiophenol wurden in 200ml absol. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 2,7g Na in 80ml absol. Äthanol tropfenweise unter Kühlung versetzt. In einem Dreihals-Kolben wurden unter Einleiten von Stickstoff 32,0g 2-Chlorcyclohexanon in 80ml absol. Äthanol unter Rückfluß erhitzt und tropfenweise mit der oben hergestellten klaren, roten Lösung des Thiophenolats versetzt, wobei unter Ausscheidung von NaCl die Rotfärbung verschwand. Nach dem Zutropfen wurde noch 25 Min. unter Rückfluß erhitzt, heiß von NaCl und etwas Dinitrodiphenyldisulfid filtriert und im Eisschrank auskristallisieren gelassen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man hellgelbe Kristalle vom Schmp. 114—116° (Kofler). Ausb. 22,3g (77% d. Th.).

$C_{12}H_{13}NO_3S$. Ber.: C 57,35, H 5,21, N 5,57.
Gef.: C 57,26, 57,24, H 5,19, 5,11, N 5,64, 5,76.

2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfon (VI): 55,0g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfid[9] wurden in 250ml Eisessig gelöst und unter Rückfluß tropfenweise mit 67ml 30proz. H_2O_2 versetzt. Es wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann die Lösung unter Rühren in 1,5l Wasser gebracht. Aus der milchigen Flüssigkeit kristallisierte das Sulfon aus. Nach Umkristalli-

[9] *N. Kharasch, H. L. Wehrmeister* und *H. Tigerman*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1613 (1947).

sation aus 800ml Äthanol erhielt man 46,7g (76% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 141—142° (Kofler).

$C_{12}H_{14}ClNO_4S$. Ber.: C 47,45, H 4,64, Cl 11,67.
Gef.: C 47,51, 47,52, H 4,77, 4,84, Cl 11,80, 11,77.

2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon (VIII): 20,0g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfon wurden mit 1,0g 5proz. Pd-Kohle in 250ml Äthanol hydriert. Nach 30 Min. wurden bereits 75% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen, dann fiel die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme sehr stark ab. Nach Aufnahme von 4,5l (ber. 4,9l) H_2 in 38 Stdn. wurde vom Katalysator filtriert und im Vak. eingedampft. Der zähe, honigartige Rückstand erstarrte zu Kristallen vom Schmp. 65—80°. Diese sind in Äthanol, Äther, Aceton, Äthylacetat und anderen polaren Lösungsmitteln sehr leicht löslich, nicht aber in n-Hexan. Zum Umkristallisieren eignen sich am besten n-Butanol oder Isoamylalkohol. Ausb.: 16,9g (94% d. Th.). Schmp.: 79—80°.

$C_{12}H_{16}ClNO_2S$. Ber.: C 52,64, H 5,89, N 5,12, Cl 12,95.
Gef.: C 52,80, 52,94, H 5,71, 5,81, N 5,09, 5,12, Cl 13,03.

IR-Spektrum[10] der Substanz, eingepreßt in KBr: keine ν-OH-Bande; 3445 cm^{-1} und 3375 cm^{-1} (ν-asymm. und ν-symm. NH_2, stark verbreitert).

2-Chlorcyclohexyl-o-hydroxylaminophenyl-sulfon (IX): Ansatz wie bei VIII. Die Hydrierung wurde meist nach 30 Min. und einer Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff unterbrochen. Nach Eindampfen im Vak. blieb ein zähes, honigartiges Produkt, das später kristallisierte; Ausb.: 23,5 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isoamylalkohol erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 117—120°.

$C_{12}H_{16}ClNO_3S$. Ber.: C 49,74, H 5,56, N 4,83, S 11,06, Cl 12,24.
Gef.: C 50,11, H 5,55, N 4,79, S 11,14, Cl 12,17,
50,24, 5,69, 4,83, 11,13, 12,32.

IR-Spektrum in 0,1 molarer $CHCl_3$-Lösung: ν-OH-Bande bei 3566 cm^{-1}; ν-NH-Bande bei 3314 cm^{-1}. Gesichert wird diese Zuordnung durch einen Vergleich nach Lage und Intensität der Banden von Phenylhydroxylamin in 0,1 molarer $CHCl_3$-Lösung. Dieses absorbiert bei 3575 cm^{-1} und 3314 cm^{-1}.

Cyclohexenyl-(1)-o-aminophenyl-sulfon (X).

a) Aus Verbindung VIII mit KOH: 6,48 g 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon, 1,54 g (1,16 Mol) KOH und 130 ml Äthanol wurden unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer Zeit hellte sich die anfangs rötliche Lösung auf und wurde durch Ausscheidung von KCl trüb. Nach 6 Stdn. wurde vom KCl (1,54 g) abfiltriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit 150 ml Wasser versetzt und 5mal mit je 30 ml Äther extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Nun wurde bei 0,01 Torr

[10] In der Dissertation des einen von uns (K. W.) werden sämtliche hier diskutierten IR-Spektren veröffentlicht werden. Alle Messungen wurden mit dem *Perkin-Elmer*-IR-Spektrographen, Modell 12C/112 und einem CaF_2-Prisma durchgeführt. Die Zuordnung der Spektren erfolgte nach *L. J. Bellamy*, UR-Spektren und chemische Konstitution, Steinkopff, 1955. Siehe auch [1].

und einer Luftbad-Temp. von 150—170° destilliert. Das Destillat kristallisierte und war äußerst leicht löslich in Äthanol, Aceton, Äther, Essigsäure, CCl_4 und Butanol, unlöslich in Wasser, n-Hexan und Petroläther. Die Substanz ließ sich aber aus Isoamylalkohol umkristallisieren. Ausbeute nach dem Umkristallisieren 2,0 g (35,6% d. Th.). Schmp.: 78—79°.

$C_{12}H_{15}NO_2S$.	Ber.:	C 60,73,		H 6,37,	N 5,90.
	Gef.:	C 60,65,	60,71,	H 6,32, 6,28,	N 6,05, 5,94.

b) Aus Verbindung VIII mit Natriumäthylat: Eine Lösung von 6,48 g Sulfon VIII, 0,61 g Na (ber.: 0,54 g) und 200 ml absol. Äthanol wurde unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung nach a) lieferte 4,87 g zähes, hellgelbes Rohprodukt (94,5% d. Th.). Dieses, im Hochvak. destilliert, ergab nach Animpfen mit nach a) erhaltener Substanz weiße Kristalle. Umkristallisation aus Isoamylalkohol. Ausb.: 2,8 g (50% d. Th.). Schmp.: 78—79°. Keine Depression mit der nach a) erhaltenen Verbindung.

$C_{12}H_{15}NO_2S$.	Ber.:	C 60,73,		H 6,37,	N 5,90.
	Gef.:	C 60,92,	60,92,	H 6,28, 6,32,	N 5,99, 5,97.

c) Aus Verbindung VIII mit K_2CO_3: 6,48 g Sulfon und 3,3 g Kaliumcarbonat (ber. 3,26 g) wurden in 150 ml absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther ausgekocht, wobei ein Teil ungelöst blieb. Nach Abdampfen des Äthers erstarrte der Rückstand ohne Reinigung durch Hochvak.-Destillation. Es wurde aus Isoamylalkohol umkristallisiert. Ausbeute: 2,27 g (40,4% d. Th.); Schmp.: 77—79°. Ein Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung gab keine Depression. Ein Misch-Schmp. mit Verbindung VIII gab eine Depression von 33°.

Die IR-Spektren der nach a), b) und c) erhaltenen Verbindungen erwiesen sich als identisch. Sie wurden in 0,1 molarer CCl_4-Lösung aufgenommen. Keine ν-OH-Bande; 3482 cm^{-1} und 3378 cm^{-1} (ν-asymm. und ν-symm. NH_2 scharf).

Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd (III).

a) Aus Verbindung VIII: In einem Dreihals-Kolben wurden unter Rühren und Einleiten von N_2 4,8 g 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon 50 Min. auf 220° gehalten, wobei HCl-Gas entwich. Es blieben 3,9 g schwarzes, sprödes Pech zurück. Nach Destillation bei 0,01 Torr und 210—240° Luftbad-Temp. und Umkristallisation aus Alkohol blieben 0,9 g (22% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 194—194,5° zurück.

b) Aus Verbindung IX: Bei gleicher Arbeitsweise wie unter a) wurden aus 3,5 g der Verbindung IX 3,0 g sprödes, schwarzes Pech erhalten, das bei der Destillation bei 0,01 Torr und 210—240° Luftbad-Temp. 1,0 g helles Harz und durch Umkristallisation aus Alkohol 0,4 g (13% d. Th.) Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd vom Schmp. 194—195° gab. Die unter a) und b) erhaltenen Produkte waren identisch (Misch-Schmp.).

$C_{12}H_{15}NO_2S$.	Ber.:	C 60,73,		H 6,37,	N 5,90.
	Gef.:	C 60,75,	60,75,	H 6,42, 6,48,	N 5,96, 5,98.

IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Verbindungen (eingepreßt in KBr) sind identisch: keine ν-OH-Bande; eine scharfe ν-NH-Bande bei 3347 cm^{-1}.

Synthese der hochschmelzenden ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) aus β-Naphthisatin

2. Mitt. über partiell hydrierte Aminonaphthoesäuren

Von

H. Bretschneider, J. Seibl und **K. Hohenlohe-Oehringen**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 19. März 1958)

β-Naphthisatin (I) wurde in 2-Acetaminonaphthoesäure (II) und diese durch Na-Amalgam in das vermutliche 1,4-Dihydroderivat (III) übergeführt. Katalytische Reduktion (Aufnahme: 1 H_2) von (III) ergab nach Verseifung und Rückacetylierung die durch die vorhergehende Mitteilung bekannte, hochschmelzende ac-2-Acetaminotetrahydronaphthoesäure-(1) (IVa). Die Identität von (IVa) wurde weiterhin durch die charakteristischen Umwandlungen von (IVa) in den Methylester (IVb), die freie, nicht acetylierte Aminosäure (IV) sowie über letztere unter NH_3-Eliminierung in die 3,4-Dihydronaphthoesäure (V) sichergestellt.

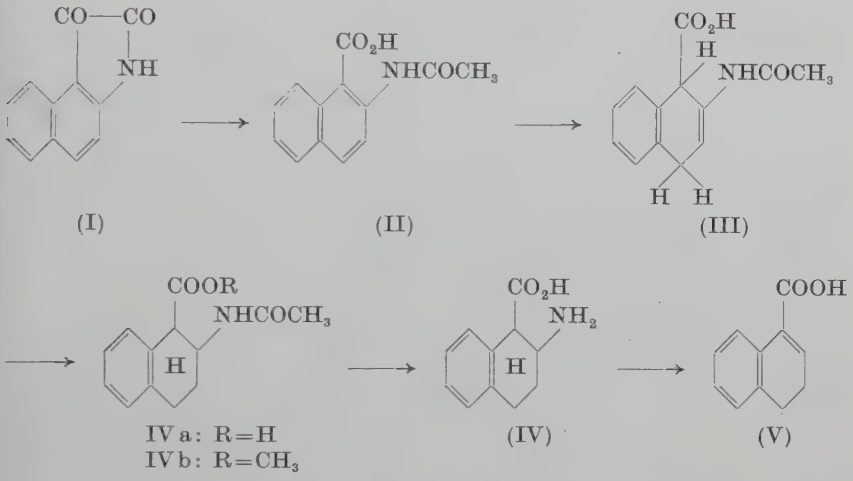
In einer vorangehenden Mitteilung[1] wurde über die Synthese der beiden racemischen ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1) aus 2-Acetaminonaphthoesäurenitril berichtet und auf Grund der verschiedenen Stabilitäten gegen Alkali hypothetisch angenommen, daß der hochschmelzenden Säure die cis-Konfiguration (cis —CO_2H und —NH_2) zukomme.

Hier sei über eine Zweitsynthese der hochschmelzenden Säure (IV) aus dem β-Naphthisatin[2] (I), einem Zwischenprodukt der Farbstofftechnik, berichtet. Bei Überprüfung der für die Herstellung der 2-Amino-

[1] *H. Bretschneider* und *K. Hohenlohe*, Partiell hydrierte Aminonaphthoesäuren, I. Mitt.: Mh. Chem. **89**, 358 (1958).

[2] *F. Mayer*, DRP 418.009, Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **15**, 302 (1928).

naphthoesäure vorgeschlagenen Verfahren[2, 3, 4] erwies sich das in einer Patentanmeldung beschriebene[2] als am besten geeignet (Vers. 1); das Rohprodukt wurde sofort in die Acetaminonaphthoesäure (II) übergeführt (Ausb. 70% d. Th., bez. auf Naphthisatin), für welche Verbindung aber trotz stimmender Analyse nur ein um 14° tieferer Schmelzpunkt erzielt werden konnte als in der Literatur angegeben[3] (Vers. 2).



Die Na-amalgamreduktion von (II) führte zu einer Dihydrosäure, in welcher in Analogie zum ähnlichen Reaktionsprodukt aus Naphthoesäure die 1,4-Dihydronaphthoesäure (III) angenommen wird (Vers. 3) (Versuche der Doppelbindungsverlagerung wurden nicht unternommen). Die nahe Verwandtschaft der N-Acetyldihydroaminonaphthoesäure (III) zu β-Tetralon läßt sich durch Kochen mit HCl (Acetylverseifung, evt. Decarboxylierung und evt. Desaminierung) und anschließendes Schütteln mit starker NaOH unter Luftzutritt dartun; es resultierte die für β-Tetralon charakteristische Blaufärbung (unter NH_3-Entwicklung). Die katalytische Hydrierung (Pt/H_2) erfolgte unter Aufnahme von 1 H_2 (Vers. 4), die erhaltene Säure zeigte aber auch nach wiederholtem Umlösen einen nicht scharfen und tieferen Schmelzpunkt als das aus der vorhergehenden Arbeit[1] bekannte Vergleichspräparat, gab aber keine Depression bei der Mischprobe. Der Grund für dieses Verhalten wurde nicht ermittelt, zumal weil durch einfache Umformungen Präparate völlig gleichen Verhaltens gewonnen werden konnten und andererseits auch das zu tief schmelzende Präparat die für die Aminotetrahydronaphthoesäure (IV)

[3] *P. Friedlaender* und *S. Littner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 332 (1915).
[4] *A. Corbellini, C. Botrugno* und *P. Villa*, Gazz. chim. ital. **66**, 186 (1936).

charakteristische Eliminierungsreaktion zu Dihydronaphthoesäure (V) gab (Vers. 6). Saure Verseifung des tiefschmelzenden Präparates (Vers. 5) lieferte die 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (IV) vom richtigen Schmelzpunkt (Mischprobe); sie ergab nach Rückacetylierung (Vers. 7) das gesuchte Acetylaminotetrahydronaphthoesäurepräparat von ebenfalls richtigem Schmelzpunkt. Alle Operationen verliefen in guter Ausbeute. Zum weiteren Vergleich wurde auch der Methylester der Acetaminosäure (IVb) dargestellt (Vers. 8) und als ident befunden.

Es wurden auch naheliegende Versuche zur einstufigen katalytischen Tetrahydrierung, um von (II) zu (IVa) zu gelangen, unternommen, bei welchen sowohl die freie Säure als auch ihr Natriumsalz zum Einsatz gelangten. Derartige Versuche brachten kein befriedigendes Ergebnis, so daß von ihrer Beschreibung Abstand genommen sei.

Für die Überlassung von β-Naphthisatin sind wir der Direktion der Farbwerke Hoechst zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Versuche zur Darstellung von 2-Aminotetrahydro-naphthoesäure-(1) aus β-Naphthisatin

Vers. 1: *2-Aminonaphthoesäure-(1) aus β-Naphthisatin:* 10 g β-Naphthisatin (I) wurden in einem 500 ml-Erlenmeyerkolben mit 100 ml 10-proz. NaOH gelöst und zum Sieden erhitzt. Dabei ging die Farbe über grün in dunkelrot über. Unter kräftiger mechanischer Rührung wurde innerhalb etwa einer Stunde ein Gemisch von 25 g 30-proz. H_2O_2 und 40 ml Wasser portionsweise zugegeben, wobei sich das Gefäß infolge des starken Schäumens jeweils fast bis oben füllt. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch ½ Stde. heiß weitergerührt, dann Tierkohle zugegeben, noch einmal kurz aufgekocht und heiß abgenutscht. Das eisgekühlte Filtrat wurde mit HCl zunächst neutralisiert und bei pH 6—5 von abgeschiedenen roten Flocken filtriert; der aus dem kongosauer gemachten Filtrat erhaltene Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser gründlich gewaschen. Als Filterkuchen blieb eine gelblichbraune Masse, die um 105° schmilzt. Das Rohprodukt wurde sofort weiter verarbeitet.

Vers. 2: *Acetylierung der 2-Aminonaphthoesäure-(1):* Das trockengesaugte Rohprodukt aus Vers. 1 wurde mit einem reichlichen Überschuß Essigsäureanhydrid in der Kälte geschüttelt, wobei es allmählich in klar dunkelrote Lösung ging. Gleich darauf begann ein gelber, amorpher Niederschlag zu fallen, der nach einiger Zeit spontan unter starker Selbsterwärmung in eine nadelige kristalline Form überging, wobei sich die überstehende Flüssigkeit fast schwarz färbte. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Eisessig gewaschen, bis dieser farblos durchlief, und trocken gesaugt. Rohausbeute 11,5 g. Durch Umkristallisieren aus Methanol mit Tierkohle wurden daraus 8,5 g (= 70% d. Th., bezogen auf β-Naphthisatin) erhalten, weiße glänzende Nadeln, Schmp. 181—182°. Da *P. Friedlaender* für das Acetat einen Schmp. von 196° angibt, wurde ein Teil noch einige Male umkristallisiert und schließ-

lich, da der Schmelzpunkt unverändert blieb, zur Analyse gebracht. Die Verbindung zeigte aber den berechneten Acetylwert.

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,23). Ber. CH_3CO^- 18,78. Gef. CH_3CO^- 18,47.

Vers. 3: *Reduktion mit Natriumamalgam zu (III):* 4 g 2-Acetaminonaphthoesäure-(1) aus Vers. 2 wurden in verd. NaOH eben gelöst und mit 150 g 3-proz. Na-Amalgam in einer Saugflasche 1 Stde. geschüttelt. Die Lösung wurde dann von dünnbreiig gewordenen Amalgam filtriert und mit Salzsäure vorsichtig angesäuert (zuerst konz., dann verd. Säure). Im neutralen Gebiet begann sich unter Schäumen ein weißer Niederschlag abzuscheiden, bei beginnend kongosaurer Reaktion erstarrte das Ganze plötzlich zu einem steifen Brei, der isoliert und mit Wasser gewaschen wurde. Die schwach rosa gefärbte, kreidige Masse wurde nach Umfällen aus Soda und HCl rein weiß. Das getrocknete Rohprodukt sinterte bei 124° zu einem halbflüssigen Brei und schmolz über 130° unter Gasentwicklung durch; Ausb. 4,1 g. Zur Analyse wurde das Produkt aus absol. Alkohol, in dem es ziemlich leicht löslich ist, kristallisiert. Das weiße, nicht sicher kristalline Pulver schmolz nun konstant bei 145° unter sehr heftiger Gasentwicklung (das Gas erwies sich als CO_2).

$C_{13}H_{13}NO_3$ (231,24). Ber. C 67,52, H 5,67. Gef. C 67,40, H 5,79.

Die Verbindung entfärbt stark $KMnO_4$-Lösung. Weil die Desacetylverbindung ein N-Analoges (Ammonologes) des β-Tetralons darstellt, welches in alkalischer Lösung an der Luft typisch blaue Farbreaktion zeigt, war eine ähnliche Farbreaktion nach Verseifung zu erwarten. Durch Kochen mit HCl wurde die Acetylgruppe verseift. Dann wurde mit starker NaOH versetzt und beim Schütteln an der Luft zeigte sich tatsächlich die charakteristische Blaufärbung des Tetralons, beim Kochen war deutlich NH_3-Entwicklung nachweisbar. Der mit ätherischem Diazomethan bereitete Methylester schmolz bei 90—91°.

Vers. 4: *Katalytische Hydrierung von (III) an Pt zu (IVa):* 2 g 2-Acetamino-dihydronaphthoesäure-(1) aus Vers. 3 wurden in trockenem abs. Alkohol gelöst und zu 200 mg unter A. aushydriertem, frisch dargestellten PtO_2 in die Schüttelbirne fließen gelassen. Im Verlauf von 1½ Stdn. wurde die für 1 Mol berechnete Menge H_2 aufgenommen, dann ließ die Aufnahmegeschwindigkeit rasch nach und hörte nach einer weiteren halben Stunde (Gesamtaufnahme 108% d. Th.) praktisch vollkommen auf. Es wurde vom Katalysator filtriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. Als Rückstand blieb eine weiße, kristalline Substanz, die, aus Wasser und wenig Alkohol umkristallisiert, 1,8 g (90% d. Th.) lange, weiße Nadeln mit einem unscharfen Schmp. bei 199—205° ergab. Der Schmp. ließ sich auch durch öfters wiederholte Umkristallisation nicht verbessern. $KMnO_4$ wurde nicht mehr reduziert.

Eine auf anderem Weg hergestellte 2-Acetaminotetrahydronaphthoesäure-(1)[1] (Darstellung via 2-Acetaminonaphthoesäurenitril) schmilzt bei 218°, gab aber trotzdem mit dem vorliegenden Produkt kein Eutektikum.

Ein Grund für die Unschärfe des Schmp. konnte nicht aufgefunden werden. Durch N-Acetylverseifung und Rückacetylierung konnte auf jeden Fall der erwartete Schmp. von 216° glatt erhalten werden (Vers. 5, 7).

Vers. 5: *Saure Verseifung von (IVa) zu (IV):* 1,5 g des vorstehenden Hydrierungsproduktes aus Vers. 4 wurden mit 15 ml etwa 30-proz. HCl in einem Kölbchen mit Steigrohr 6 Stdn. auf dem Drahtnetz in leichtem Sieden gehalten. Beim Abkühlen fiel ein blättriger, farbloser Niederschlag

des Aminosäurechlorhydrates, der nach Kühlung in Eis abgenutscht und mit konz. HCl gewaschen wurde. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Na_2CO_3 langsam neutralisiert. Bei ca. pH = 3 begann ein fein kristalliner weißer Niederschlag zu fallen. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Wasser, in dem er auch in der Hitze ziemlich schwer löslich ist, umkristallisiert.

Ausb. 1 g feine, weiße Kristalle (82% d. Th.), die sich ab 227° zersetzen. Mit 2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) desselben Zersetzungspunktes keine Depression. Schwer löslich in Na_2CO_3, leicht in Laugen und Säuren.

Vers. 6: *Alkalische Verseifung:* 300 mg des Hydrierungsproduktes aus Vers. 4 wurden mit starker NaOH 4 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad gehalten; NH_3-Entwicklung war deutlich feststellbar. Nach Abkühlen wurde die gelbliche Lösung angesäuert. Die Fällung wurde filtriert und einige Male (aus Alkohol-Wasser) umkristallisiert. Als Endprodukt blieben 90 mg Dihydronaphthoesäure (V) als weiße Nadeln; Schmp. 123° (Mischprobe).

Vers. 7: *Acetylierung der 2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) (IV) zum N-Acetylderivat (IVa):* Das Reaktionsprodukt (1 g) aus Vers. 5 wurde mit 6 g Pyridin versetzt, unter Kühlung 5 g Ac_2O zugegeben und die weiße Aufschlämmung auf dem Wasserbad 2½ Stdn. erhitzt. Es bildete sich bald eine klare Lösung, die sich zunehmend orange verfärbte. Der Vakuumeindampfrest, ein orange gefärbtes Öl, wurde mit $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen, von abgeschiedenen Flocken filtriert und vorsichtig mit HCl angesäuert. Bei pH = 6 bildete sich eine gelbliche, kolloidal aussehende Trübung. Es wurde daher mit Tierkohle durchgeschüttelt und filtriert und das nunmehr nur noch schwach hellgelbe Filtrat sauer gemacht. Der körnige, weiße Niederschlag wurde abgenutscht und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 1 g = 81% d. Th.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus H_2O und wenig Alkohol zeigten die weißen Kristallnadeln den Schmp. 216—217°. Ein Mischschmelzpunkt mit der in Vers. 4 erwähnten Vergleichssubstanz gab keine Änderung.

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233,26). Ber. N 6,01. Gef. N 6,18.

Vers. 8: *Veresterung von (IVa) mit Diazomethan zu (IVb):* 550 mg des Rohproduktes aus Vers. 7 wurden in 5 ml trockenem Äther aufgeschlämmt und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach einigen Stdn. wurde die klar gewordene Ätherlösung mit Soda ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Als Trockenrest blieben 430 mg (75%) gelblichen Harzes, das nach Stehen über Nacht zu einer weißlichen Masse erstarrte, die sich nun aus Alkohol umkristallisieren ließ. Nach dreimaliger Wiederholung des Umlösens schmolz die fein kristalline Verbindung bei 97°.

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,28). Ber. CH_3O 11,73. Gef. CH_3O 11,95.

Sie war ident mit einem Produkt, das aus 2-Acetylaminonaphthoesäurenitril[1] erhalten worden war.

Über eine neue als „Benzylumlagerung" charakterisierte Umlagerungsreaktion

1. Mitteilung*; zugleich 3. Mitteilung über Synthesen partiell hydrierter Aminonaphthoesäuren

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 2. Mai 1958)

Es wurde die Synthese der ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäure-(1), ausgehend von der Δ^1-Dihydronaphthoesäure angestrebt. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde der aus der Dihydronaphthoesäure leicht darstellbare 1,2-Dibrom-tetrahydronaphthoesäureester-(1) mit Silberazid in absol. Äther umgesetzt. Bei diesem Umsatz wurde in über 80%iger Ausbeute jedoch nicht der gesuchte 2-Azido-, sondern überraschenderweise der 6-Azido-Δ^1-dihydro-naphthoesäureester-(1) erhalten.

Die Synthese und eine eindeutige Konstitutionsermittlung des Azidoesters und seiner Umwandlungsprodukte sowie eine erste Diskussion der neuartigen, als „Benzylumlagerung" bezeichneten Umlagerungsreaktion sind der Inhalt der vorliegenden Arbeit.

1. Synthese

Durch Additionsreaktionen an den Δ^1-Dihydronaphthoesäureester-(1) (I) sollte eine brauchbare Synthese der 2-Amino-tetrahydronaphthoesäure gefunden werden.

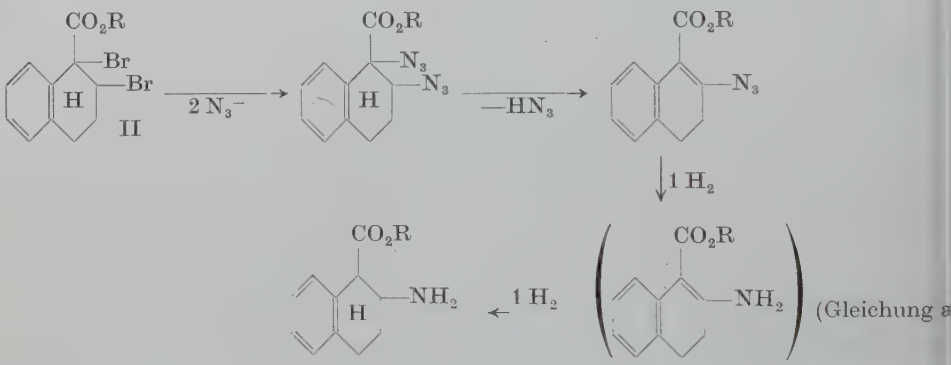
Die olefinische Doppelbindung im Δ^1-Dihydronaphthoesäureäthylester (Versuch 1) ist im allgemeinen Additionsreaktionen schwer zugäng-

---

* Über die Ergebnisse dieser und der folgenden Mitt. wurde auf dem Kongreß der Internationalen Union für Reine und Angewandte Chemie, Paris 1957, vorgetragen.

lich. Diese Additionsträgheit läuft mit der Tatsache parallel, daß die Reaktivität α, β-ungesättigter Carbonsäureester in dem Maße abnimmt, je größer der an das β-C-Atom gebundene Rest ist[1a]. So verliefen Versuche zur Anlagerung stickstoffhaltiger Addenden an Dihydronaphthoesäureester, z. B. HN_3 (vgl. auch Boyer[2]), Formylmethylamin, Methylamin, Methylaminopropionsäureester[3] vollkommen ergebnislos, während z. B. an Atropasäureester β-Methylaminopropionsäureester in guter Ausbeute addiert werden kann[1b].

Es wurde daher an Stelle des Dihydronaphthoesäureesters sein leicht erhältliches Dibromaddukt (II) (vgl. Baeyer[4]) (Vers. 2) als Startmaterial gewählt, von welchem aus nach dem Umsatz mit Aziden untenstehende Reaktionsfolge (Gleichung a) als realisierbar erachtet wurde:



(Gleichung a

Es konnten jedoch beim Umsatz von (II) mit dem zunächst verwendeten NaN_3 (in alkohol.-wäßriger Lösung) nach katalyt. Reduktion nur so geringe Ausbeuten an Basenfraktion erhalten werden (vgl. folgende Mitt.[5]), daß eine weitere Verfolgung der Reaktion uninteressant erschien.

Da auf Grund dieser Erfahrungen ein möglichst unpolares Reaktionsmedium günstig erschien, griffen wir eine Versuchsanordnung auf, welche Bertho[6] zur Überführung von Bromzuckern in Aminozucker unter Vermeidung von Alkalisierung mit Erfolg anwandte. Diese bestand in dem Umsatz der entsprechenden Bromkörper mit Silberazid in absol. Äther. Die analog angesetzten Reaktionen des Dibromtetrahydronaphthoesäureesters (II) mit Silberazid führten auch in unserem Falle zu guten Ausbeuten

---

[1a] *D. Saffer*. Dissertat. Univ. Innsbruck (1953); vgl. [1b]: *K. Morsch*, Mh. Chem. **60**, 50 (1931); **61**, 299 (1932); **63**, 220 (1934).
[2] *J. H. Boyer*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5248 (1951).
[3] *K. Hohenlohe-Oehringen*. Dissertat. Univ. Innsbruck (1955).
[4] *A. Baeyer* und *R. Schoder*, Ann. Chem. **266**, 176 (1891).
[5] *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 444 (1958).
[6] *A. Bertho* und *M. Bentler*, Ann. Chem. **562**, 229—239 (1949).

an einer Azidoverbindung (III) (Vers. 3). (III) wurde, weil nur ölig erhältlich und bei der Destillation zersetzlich, nicht analysiert; seine Zusammensetzung ergibt sich aus seiner Genese und der Zusammensetzung der Folgeprodukte (s. u.).

Die Versuchsergebnisse bei der Herstellung von (III) sind folgende:

1. Verwendet man nur 1 Mol AgN_3 bzw. nur einen 10%igen Überschuß auf 1 Mol Dibromester, dann resultieren etwa 50% Azidoester und 50% Ausgangsmaterial, obwohl sich das Silberazid quantitativ umsetzt. D. h., 1 Mol Dibromester verbraucht sofort 2 Mol AgN_3; erst bei einem Einsatz von über 2 Mol AgN_3 auf 1 Mol Dibromester konnte nach katalyt. Hydrierung eine Ausbeute von 76% an Reinbase (IV) erreicht werden.

2. Nach dem Umsatz des Dibromesters mit AgN_3 enthält die äther. Lösung annähernd 1 Mol freie Stickstoffwasserstoffsäure auf 1 Mol (II).

3. Die Analyse des nach katalyt. Reduktion des Azidoesters (III) isolierten Hydrochlorides der Base (IV) sowie die Analysen einer Reihe von Derivaten der Base (IV) (Vers. 4—7) sprechen für das Vorliegen eines *Aminodihydronaphthalinderivates* (für IV) und nicht der erwarteten, um 1 H_2 reicheren Verbindung. Tatsächlich konnte unter schärferen Bedingungen eine weitere H_2-Aufnahme von 1 Mol unter Bildung von (V) erzielt werden (Vers. 8).

Diese bisherigen Ergebnisse gestatten eine Formulierung in Bruttoformeln (Gleichung b), welche der oben (Gl. a) in Strukturformeln dargestellten Zielsetzung zu entsprechen schienen:

$$\underset{\text{(II)}}{(C_{13}H_{13})HBr_2} + 2\,AgN_3 \longrightarrow HN_3 + 2\,AgBr + \underset{\text{(III)}}{(C_{13}H_{13})N_3}$$

$$\underset{\text{(III)}}{(C_{13}H_{13})N_3} + 1\,H_2 \longrightarrow \underset{\text{(IV)}}{(C_{13}H_{13})NH_2} + N_2$$

$$\underset{\text{(IV)}}{(C_{13}H_{13})NH_2} + 1\,H_2 \longrightarrow \underset{\text{(V)}}{(C_{13}H_{15})NH_2} \qquad \text{(Gleichung b)}$$

In der Folge wurde die Darstellung der gesättigten Verbindung (V) dadurch vereinfacht, daß Reduktion der Azidogruppe und Hydrierung der Doppelbindung in einer Stufe vorgenommen wurden (Vers. 9), wodurch auch eine Erhöhung der Gesamtausbeute (65% d. Th., bezogen auf den Dibromester) durch Vermeidung der Isolierung der nicht ganz beständigen Dihydrostufe (IV) erzielt wurde. Zur Sicherung der analytischen Grundlagen wurden von (V) eine Reihe von Derivaten (Versuche 10—13) dargestellt, die sämtlich für das Vorliegen einer Aminotetrahydronaphthalinverbindung stimmende Werte ergaben.

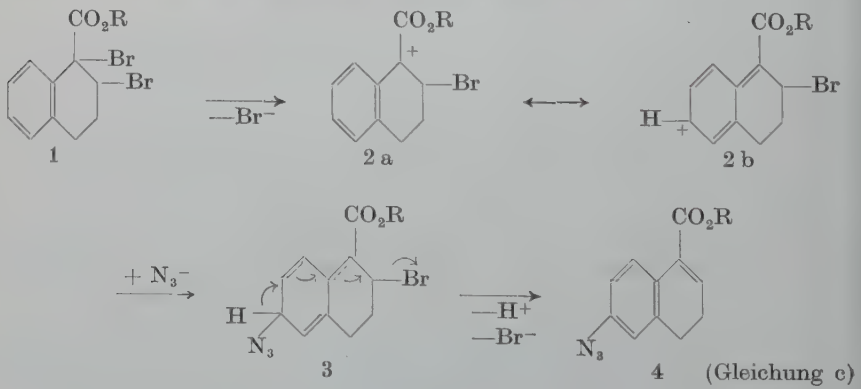
2. Konstitutionsbeweis

Die Unstimmigkeit der in Abschnitt 1 (Gl. a) gebrachten Strukturbilder der beschriebenen Reaktionsfolge ergab sich jedoch bald, da inzwischen auf einem ganz anderen Reaktionsweg zwei racemische (cis, trans-isomere) ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1)[7] mit gesicherter 2-Stellung der NH_2-Gruppe dargestellt worden waren, von welchen keine mit der aus (V) erhaltenen Säure (V e) (Vers. 14) ident war.

Es muß sich daher bei der auf dem Azidwege erhaltenen isomeren Aminosäure (V e) um eine solche mit anderer Stellung der Aminogruppe als der 2-Stellung handeln.

Die 2-Stellung der Aminogruppe schien außerdem auch deshalb zweifelhaft, da nie eine Tendenz zur Abspaltung von NH_3 beobachtet werden konnte, welche zumindest bei saurer Behandlung des Aminosäureesters (IV) auftreten sollte, falls nach unserer ersten Annahme (Gl. a) in diesem die Strukturelemente des β-Aminocrotonsäureesters enthalten sind[8]. Bei einem Verseifungsversuch von (IV, $R = C_2H_5$, $R' = R'' = H$) mit 1 n HCl wurde jedoch ohne die geringste Hydrolyse am Stickstoff eine ungesättigte Aminosäure (IV e, $R = R' = R'' = H$) erhalten (Vers. 15), welche sogar größtenteils unzersetzt (im Vak.) destillierbar ist.

Es sollen nicht die Umwege beschrieben werden, die schließlich zu der Hypothese führten, daß beim Silberazidumsatz die Azidogruppe durch eine Umlagerung in den aromatischen Kern gelangt sei, wofür etwa folgender Mechanismus formuliert werden könnte (Gl. c):



(Gleichung c)

Tatsächlich konnte durch die folgenden Versuche die *aromatische* Natur der Aminogruppe in den Aminosäureestern (IV) und (V) einwandfrei bestätigt werden:

---

[7] *H. Bretschneider* und *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 358 (1958).
[8] *R. Robinson*, J. Chem. Soc. [London] **1947**, 1297.

1. Die wäßrige Lösung des Chlorhydrates des Aminosäureesters (V, $R = C_2H_5$, $R' = R'' = H$) reagiert infolge Hydrolyse kongosauer, während das Chlorhydrat des zu (V) isomeren ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäureesters-(1)[7] in wäßriger Lösung nur einen pH-Wert von etwa 6 zeigte.

2. Der Aminosäureester (V) ließ sich diazotieren. Das Diazoniumsalz kuppelte mit β-Naphthol zu einem roten Farbstoff.

3. Das UV-Spektrum des Salzes (Absorptionsmax. der Nebenbande 2720 und 2640 Å) zeigte gegenüber dem der freien Base (Absorptionsmax. der Nebenbande 2880 Å) die für aromatische Amine charakteristische[9] starke Verschiebung in den kürzeren Wellenbereich. Gegenüber Anilin liegen beide Kurven etwa 100 Å weiter im längerwelligen Gebiet (doppelte Substitution des Benzolkernes durch aliphatische C-Atome).

Nach oben gebrachter Hypothese liegt die Aminogruppe in 6-Stellung zur Carboxylgruppe. Dafür wurden zwei voneinander unabhängige Beweise gebracht:

1. Da die 6-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(1) bekannt ist[10], sollte sich durch Diazotieren des Aminosäureesters (V) und Verkochen des Diazoniumsalzes zum Phenol eine Identifizierung erreichen lassen.

Die 6-Hydroxy-tetrahydronaphthoesäure-(1) (Schmp. 130°) wurde nach *Price*[10] dargestellt. Der Schmelzpunkt des durch Einwirkung von Diazomethan erhaltenen Methylesters liegt bei 96—97°. Die aus dem ar-Aminotetrahydronaphthoesäureester (V) durch Diazotieren, Verkochen der Diazoniumsalzlösung zum Phenol und anschließende Verseifung in 40%iger Ausb. erhaltene Rohsäure (VIII) (Vers. 16) zeigte nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol einen Schmp. von 130°; Schmp. des mit Diazomethan gewonnenen Methylesters (VIII a) 96—97°. Beide Verbindungen gaben mit den auf dem literaturbeschriebenen Wege dargestellten entsprechenden Substanzen keine Schmelzpunktsdepression.

2. Bei einem aus der Aminosäure (V e) durch oxydierende Decarboxylierung nach einem Verfahren von *Herbst* und *Clarke*[11] erhältlichen Amin (VI) (Vers. 17) der Bruttoformel $C_{10}H_{11}N$ mußte es sich um ein ar-Dihydronaphthylamin-(2) handeln. Dieses Abbauamin sollte durch katalyt. Hydrierung in das literaturbeschriebene ar-Tetrahydronaphthylamin-(2)[12] überführbar sein.

---

[9] *L. A. Flexser, L. P. Hammett* und *A. Dingwall*, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 2103 (1935); *R. N. Beale*, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 4494.

[10] *Ch. C. Price, H. I. Enos jr.* und *W. Kaplan*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2261 (1947); *W. G. Dauben, C. F. Hiskey* und *A. H. Markhart jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1393 (1951); *L. Long jr.* und *A. Burger*, J. Org. Chem. **6**, 852 (1941).

[11] *M. Herbst* und *H. T. Clarke*, J. biol. Chem. **104**, 769 (1934).

[12] *W. Scharwin*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **35**, 2511 (1902).

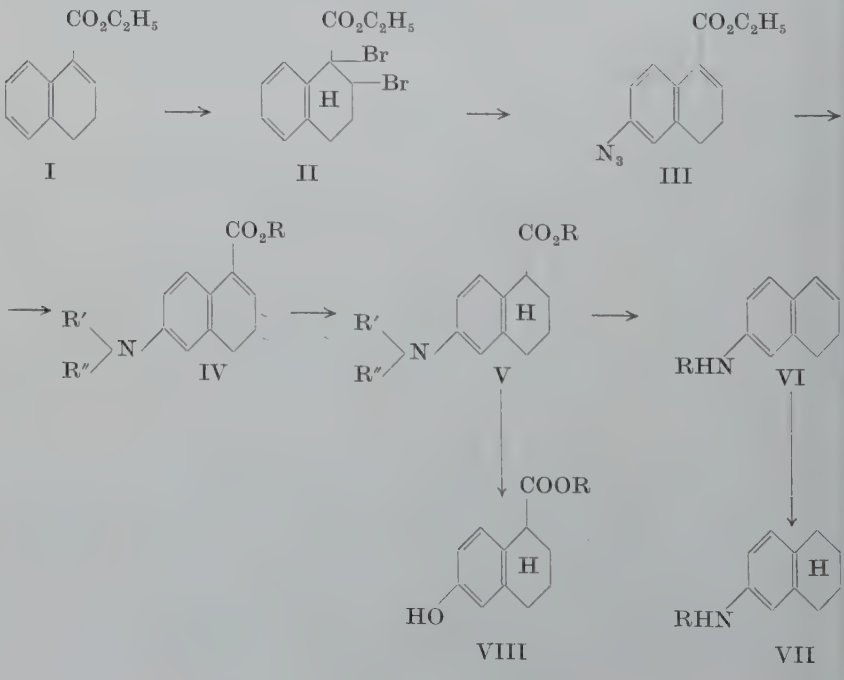
Das N-Acetyl-ar-tetrahydronaphthylamin-(2) wurde aus 6-Acetyltetralin[12] mit Hilfe der Schmidt-Reaktion dargestellt (Vers. 18). Das aus dem Abbauamin (VI) durch Acetylierung (Vers. 19) bzw. Benzoylierung (Vers. 20) und darauffolgende katalyt. Hydrierung beider Verbindungen erhaltene Acetat (Schmp. 107°) bzw. Benzoat (Schmp. 167°) gab mit dem nach obigen Verfahren hergestellten bei gleicher Temp. schmelzenden Benzoat und Acetat keine Schmelzpunktsdepression.

Für die aus dem Abbauamin (VI) erhaltenen Verbindungen steht somit die Struktur als ar-Tetrahydronaphthylamin-(2) (bzw. -derivaten) fest.

Die Lage der Doppelbindung im Dihydronaphthylamin (VI) und dessen Benzoat (VI b) wird (unbewiesenermaßen!) in 5,6-Stellung angenommen; es wird dabei die Hypothese gemacht, daß der Decarboxylierung eine Dehydrierung der α,β-ständigen H-Atome vorangehe, da α,β-ungesättigte Säuren eine besonders leichte CO_2-Abspaltung zeigen.

Mit dem Konstitutionsbeweis von (V) war weiterhin bewiesen worden, daß bei dem Umsatz des 1,2-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäureäthylesters-(1) mit Silberazid ein ar-6-Azido-dihydronaphthoesäureester (III) gebildet wird, dessen Doppelbindung wahrscheinlich als Δ^1 anzugeben ist.

Formelübersicht



IV	$R=C_2H_5$	R' $=H$	$R''=H$
IVa	$R=C_2H_5$	R' $=COCH_3$	$R''=COCH_3$
IVb	$R=C_2H_5$	R' $=CHO$	$R''=H$
IVc	$R=C_2H_5$	$R'+R''=:CH\cdot C_6H_4NO_2$	
IVd	$R=C_2H_5$	$R'+R''=(CH_3)_3J$	
IVe	$R=H$	R' $=H$	$R''=H$
V	$R=C_2H_5$	R' $=H$	$R''=H$
Va	$R=C_2H_5$	R' $=COC_6H_5$	$R''=H$
Vb	$R=C_2H_5$	R' $=CHO$	$R''=H$
Vc	$R=C_2H_5$	$R'+R''=(CH_3)_3J$	
Vd	$R=CH_3$	R' $=CH_3$	$R''=CH_3$
Ve	$R=H$	R' $=H$	$R''=H$

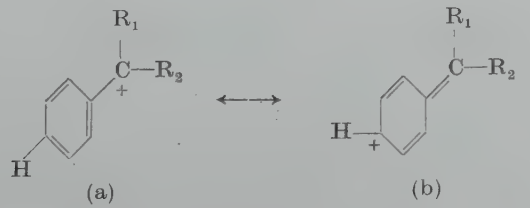
VI	$R=H$	VII	$R=H$	VIII	$R=H$
VIa	$R=COCH_3$	VIIa	$R=COCH_3$	VIIIa	$R=CH_3$
VIb	$R=COC_6H_5$	VIIb	$R=COC_6H_5$		

3. Diskussion der Umlagerung

Zur überraschenden Bildung des 6-Azidoesters (III) aus dem Dibromester (II) sei vorläufig wegen seiner Anschaulichkeit der oben gebrachte kryptoionisch formulierte Reaktionsmechanismus (Gl. c) beibehalten, ohne damit aber eine endgültige Charakterisierung des Reaktionsverlaufes geben zu wollen.

Es handelt sich nach diesem Schema im Prinzip um eine Carbeniumionumlagerung von der Benzylstellung in die p-Stellung. Diese Hypothese nimmt als einleitenden Schritt (siehe Gleichung c) an, daß aus dem Dibromester (1) das beweglichere 1-Brom anionisch abdissoziiert und das mesomere Carbeniumion (2 a—2 b) liefert. Dieses reagiert nun ausschließlich in der Resonanzform 2 b mit AgN_3. Die nur als Zwischenzustand auftretende unbeständige Verbindung (3) stabilisiert sich sofort unter Austritt von HBr oder (nach evt. Verdrängungsreaktion von Br durch N_3) unter Austritt von HN_3 und Rückausbildung des aromatischen Systems zum 6-Azido-3,4-dihydronaphthoesäureester (4). Mit anderen Worten: Die Bildung des Benzylcarbeniumions zieht eine nucleophile Kernsubstitution nach sich.

Obiger Reaktionsmechanismus stellt gewissermaßen eine Art Allylumlagerung dar, wenn man das Benzylkation als speziellen Fall eines Allylkations betrachtet, in welchem die Doppelbindung durch eine Phenylgruppe ersetzt ist. Wir wollen deshalb im folgenden diese neue Umlagerung als „Benzylumlagerung" bezeichnen, nicht ohne aber darauf hinzuweisen, daß unsere reaktions-mechanistische Interpretation vorläufig nur als Arbeitshypothese gewertet werden kann.



(a) (b)

Die Benzylumlagerung stellt unseres Wissens den ersten Beweis für eine Beteiligung der Resonanzform (b) des Benzylkations (a) bei einer nucleophilen Substitutionsreaktion (oben als S_N1-Typ formuliert, vgl. nächste Mitt.[5]) dar.

Über weitere Versuche zur Kenntnis der Benzylumlagerung sowie zur Abgrenzung ihres Gültigkeitsbereiches wird in den folgenden Mitteilungen berichtet werden.

Bei dieser und den folgenden Arbeiten dieser Untersuchungsreihe erfreute ich mich des fördernden Interesses der Hoffmann-La Roche-A. G., Wien bzw. Basel. Es sei dafür auch an dieser Stelle herzlichst gedankt.

Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* danke ich für die Überlassung des Arbeitsgebietes und für die in zahlreichen Diskussionen und Anregungen gewährte Hilfe bei der Ausführung dieser und der folgenden Arbeiten.

Experimenteller Teil

Vers. 1: Δ^1-*Dihydronaphthoesäure:* Die Δ^1-Dihydronaphthoesäure, erhältlich durch Natriumamalgamreduktion der Naphthoesäure-(1), ist in der Literatur gut beschrieben, sie wurde nach *Baeyer* und *Schoder*[4] dargestellt. Die Naphthoesäure wurde nach *A. I. Vogel*[13] aus Naphthalin über 1-Bromnaphthalin erhalten, jedoch machte die Verseifung des Naphthonitriles im Gegensatz zu den Literaturangaben[13] auch bei genauem Einhalten der Vorschrift beim Naphthoesäureamid halt. Dieses konnte aber gut mit Natriumnitrit nach *Bouveault*[14] zur Säure verseift werden. Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde auf Zimmertemp. abgekühlt und in Anteilen festes, pulverisiertes $NaNO_2$, etwa 2 Mol, eingetragen. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde noch auf 70° erwärmt und in üblicher Weise durch Eingießen in Wasser aufgearbeitet.

Vers. 2: *1,2-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäureäthylester-(1) (II):* In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer, welcher in einer Eis-Kochsalz-Kältemischung stand, wurden 90 g Dihydronaphthoesäureester in 200 ml Schwefelkohlenstoff gelöst. Nachdem das Rührwerk in Gang gesetzt war und die Mischung sich auf unter 0° abgekühlt hatte, wurde aus dem Tropftrichter eine Lösung von 72 g Brom in 200 ml Schwefelkohlenstoff innerhalb 2 Stdn. zutropfen gelassen und nach Beendigung der Zugabe noch ½ Stde. gerührt. Nach Abdampfen des Schwefelkohlenstoffes im Vak. auf einem mäßig erwärmten Wasserbad wurde der Rückstand aus 200 ml Petroläther (Sdp. 50—70°) zur Kristallisation gebracht und nach dem Absaugen mit eiskaltem Petroläther gewaschen. Ausb. 127 g (d. s. 80% d. Th.) vom Schmp. 79°.

Vers. 3: *6-Amino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1) (IV):* 5 g Silbernitrat (2½ Äquivalente) wurden in einem 500-ml-Kolben in 200 ml dest. Wasser gelöst und in diesem Kolben unter kräftigem Schütteln durch Zugabe einer Lösung von 3 g Natriumazid in 80 ml Wasser das Silberazid gefällt.

---

[13] *A. I. Vogel*, Pract. Org. Chem., 2. Aufl. London 1957, 724.
[14] *Houben-Weyl*, Meth. Org. Chemie, 4. Aufl., **8**, 432.

Nach dem Absitzenlassen wurde dreimal mit viel Wasser, dreimal mit Alkohol und dreimal mit absol. Äther gewaschen und dekantiert. Das so bereitete ätherfeuchte AgN_3 wurde sofort mit 50 ml absol. Äther überschichtet und eine Lösung von 3,6 g Dibrom-tetrahydronaphthoesäureester (II) in 50 ml absol. Äther zugegeben. Unmittelbar nach Zugabe der Esterlösung setzte die Reaktion unter Gelbgrünlichfärbung des Niederschlages ein, ohne daß der Äther zum Sieden gelangte. Es wurde 1 Stde. in der Schüttelmaschine geschüttelt und dann noch drei weitere Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler erhitzt.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Silbersalzgemisch abfiltriert und das überschüssige Silberazid durch Erwärmen des Filterkuchens mit verd. HNO_3 zerstört. Das äther. Filtrat wurde eingedampft, zum Schluß im Vak. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml Alkohol aufgenommen, filtriert und zu einer aushydrierten Palladium-Kohle-Katalysatorsuspension (1 g Katalysator in 50 ml Alkohol) gegeben, gefolgt von der Zugabe einer Lösung von 3 g Kaliumacetat in 30 ml Alkohol*. Es wurde in der Schüttelapparatur im Wasserstoffstrom hydriert. Nach 4 Stdn. wurde abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und der Alkohol im Vak. soweit wie möglich entfernt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit etwas Sodalösung durchgeschüttelt. Dann wurde die äther. Lösung, welche die freie Esterbase (IV) und etwas neutrale Anteile enthält, mit Wasser gewaschen und schließlich anteilweise mit verd. HCl die Esterbase aus dem Äther geholt. Das Chlorhydrat von (IV) beginnt oft schon in der salzsauren Lösung im Scheidetrichter zu kristallisieren, weshalb man meist mit Wasser verdünnen muß. Die salzsaure Lösung von (IV) wurde mit Äther gewaschen, das Chlorhydrat mit Sodalösung zerlegt, die Base (IV) in Äther aufgenommen und der Äther nach dem Waschen mit Wasser getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand wurde in absol. Äther gelöst und aus dieser Lösung mit Äther-HCl das Aminosäureester-Chlorhydrat gefällt (1,9 g vom Zersp. 220—230°). Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_{13}H_{16}ClNO_2$ (253,73). Ber. C 61,53, H 6,36, N 5,52.
Gef. C 61,39, H 6,27, N 5,61.

Die Esterbase (IV) wurde bei größeren Ansätzen durch Vakuumdestillation gereinigt (Sdp. 160—170°/0,5 mm). Unmittelbar nach der Destillation ein farbloses Öl, färbt sie sich schon nach wenigen Stdn. an der Luft unter geringer Zers. dunkelrot.

Der größte Ansatz, welcher auf einmal durchgezogen wurde, startete mit 36,2 g (1/10 Mol) Dibromester (II). Dazu wurden 50 g Silbernitrat in Azid übergeführt. Auch diese Mengen konnten unter den folgenden, etwas variierten Arbeitsbedingungen noch gefahrlos gehandhabt werden.

Als Reaktionsgefäß diente ein 2-l-Dreihalskolben, in welchem die äther. Silberazidsuspension hergestellt wurde. Die äther. Lösung des Dibromesters wurde in mäßiger Geschwindigkeit zutropfen gelassen, während die Silberazidsuspension mechanisch gerührt und gleichzeitig der Kolben durch Unterstellen eines Wasserbades mit Leitungswasser von außen gekühlt wurde. Nach 1stdg. Rühren wurde die Reaktion durch 2stdg. Rückflußerhitzen zu Ende gebracht.

---

* Wird kein Kaliumacetat zum Abstumpfen der bei der Hydrierung aus geringen Anteilen an Bromkörpern freiwerdenden HBr zugegeben, dann erfolgt eine teilweise Weiterhydrierung des Dihydro- zum Tetrahydronaphthalinsystem.

Titration von HN_3 aus dem Silberazidumsatz

Bei einem Azidumsatz mit 18 g Dibromester ($^1/_{20}$ M) wurde ein aliquoter Teil der filtrierten äther. Lösung des Azidoesters (III) mit n/10-NaOH gegen Phenolphthalein (freie Stickstoffwasserstoffsäure) titriert. Der Verbrauch betrug 70% d. Th.

Der Fehlbetrag ist auf Verluste an Stickstoffwasserstoffsäure beim Rückflußkochen und Filtrieren zurückzuführen.

Vers. 4: *N-Diacetyl-6-amino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1) (IV b):* 1 g Aminosäureester (IV) wurde in 10 ml Acetylchlorid gelöst und die Mischung unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. rückflußerhitzt. Das überschüssige Acetylchlorid wurde abdestilliert und der Rückstand bei 0,1 mm Druck fraktioniert. Das Diacetat (0,85 g vom Sdp. 180—200°/0,1 mm) wurde als zähes farbloses Öl erhalten und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

$C_{17}H_{17}NO_4$ (301,28). Ber. N 4,65. Gef. N 4,74.

Vers. 5: *6-Formylamino-3,4-dihydronaphthoesäureester-(1) (IV b)*[15]: 1 g Esterbasen-Chlorhydrat (IV) wurde in 5 ml Formamid gelöst und die Mischung 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und das ölig ausgefallene Formylamin mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit n HCl zur Entfernung nicht umgesetzten Ausgangsmaterials (IV) durchgeschüttelt und nachher mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers konnte aus dem Rückstand das Formamid (IV b) nach Zugabe einiger Tropfen Methanol zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 0,3 g. Zur Analyse wurde aus 50%igem Methanol umkristallisiert.

$C_{14}H_{15}NO_3$ (245,27). Ber. C 68,55, H 6,16, N 5,71.
Gef. C 68,44, H 5,98, N 5,98.

Der Formylaminoester (IV b) kristallisiert in farblosen Plättchen vom Schmp. 90°, ist stabil, sehr leicht löslich in Äthanol, etwas weniger in Methanol, wenig löslich in Petroläther.

Vers. 6: *6-p-Nitrobenzal-imino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1) (IV c):* 0,6 g Aminosäureester (IV) wurde mit einer kalt gesättigten alkohol. Lösung von p-Nitrobenzaldehyd versetzt. Dabei färbte sich die Mischung unter Erwärmung tiefgelb und bald schied sich die kristallisierte Benzalverbindung in langen gelben Nadeln aus der noch warmen Lösung aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch ½ Stde. am Wasserbad erhitzt. Die nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung gesammelten Kristalle (0,8 g) hatten einen Schmp. von 127°. Die Verbindung ist schwer löslich in Alkohol, leicht in Äther; unlöslich in Wasser. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{20}H_{18}N_2O_4$ (350,38). Ber. C 68,55, H 5,18, N 8,00.
Gef. C 68,48, H 5,09, N 8,08.

Vers. 7: *6-Trimethylamino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1)-jodid (IV d):* 0,7 g Aminosäureester (IV) wurde in 10 ml Methanol mit 5 ml Methyljodid und 0,6 g Natriumbicarbonat versetzt und die Mischung im Glasautoklaven 7 Stdn. auf Wasserbadtemp. erhitzt. Der Eindampfrückstand der

[15] Methode von *A. Galat* und *G. Elion*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 1566 (1943).

Reaktionsmischung wurde aus einem Alkohol-Äther-Gemisch (1:1) zur Kristallisation gebracht. Das bei der Reaktion gebildete Natriumjodid blieb in dem Alkohol-Äthergemisch in Lösung. Ausb. 0,7 g. Eine zur Analyse noch zweimal umkristallisierte Probe hatte einen Schmp. von 146—150°. Das Quartärsalz ist leicht löslich in Wasser, Lauge und Säure, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Alkohol-Äther (1:1), unlöslich in Äther.

$C_{16}H_{22}JNO_2$ (387,25). Ber. J 32,77, Gef. J 33,01.

Vers. 8: *6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäureäthylester-(1) (V):* 1,5 g ungesätt. Aminosäureester (IV) wurden in 40 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Platinoxyd als Katalysator im Autoklaven unter 90 atm. Wasserstoffdruck durch 5 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die nach dem Hydrieren vollkommen farblose Lösung wurde nach Abfiltrieren des Katalysators im Vak. möglichst weit eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Äther und Sodalösung verteilt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp. der Base (V) 135—140°/0,1 mm, Ausbeute 1,2 g.

Das Chlorhydrat wurde nach Auflösen der Base in Äther durch Fällen mit Äther-HCl gewonnen und zur Analyse aus einem Gemisch Alkohol-Äther (1:2) umkristallisiert; farblose Plättchen vom Schmp. 185—190°.

$C_{13}H_{18}ClNO_2$ (255,75). Ber. C 61,05, H 7,10, N (v. Slyke) 5,48.
Gef. C 61,24, H 7,04, N (v. Slyke) 5,49.

Vers. 9: *6-Benzoylamino-tetrahydronaphthoesäureester-(1) (V a):* 0,3 g Amino-tetrahydronaphthoesäureester (V) wurden in 3 ml Pyridin mit 0,3 ml Benzoylchlorid 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde zwischen Äther und verd. HCl verteilt, die äther. Lösung zweimal mit verd. HCl, dann mit Wasser, zweimal mit Sodalösung, schließlich wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde aus 3 ml Alkohol umkristallisiert. Ausb. 0,35 g vom Schmp. 98°.

$C_{20}H_{21}NO_3$ (323,37). Ber. N 4,33. Gef. N 4,32.

Vers. 10: *6-Formylamino-tetrahydronaphthoesäureester-1 (V b):*

a) Durch katalyt. Hydrierung des ungesätt. Formylamins (IV b): 0,5 g der Verbindung (IV b) wurden in 20 ml Alkohol gelöst, 0,5 ml Eisessig zugegeben und mit 0,1 g Platinoxyd unter 50 atm. Wasserstoffdruck 5 Stdn. im Autoklaven geschüttelt. Nach Filtration der aushydrierten Lösung wurde der Alkohol im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Sodalösung durchgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde das Formamid (V b), ein schwach gelblich gefärbtes Öl, aus 5 ml Äther und 1,5 ml Petroläther durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0,32 g, Sdp. 170—180°/0,1 mm. Zur Analyse wurde mehrmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 52—53°.

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,29). Ber. C 67,99, H 6,93. Gef. C 68,08, H 7,02.

b) Aus dem Ester-Chlorhydrat (V) mit Formamid: 0,8 g Chlorhydrat des Aminosäureesters (V) wurden mit Formamid analog Vers. 7 behandelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 0,67 g (85% d. Th.) Formylverbindung (V b) vom Schmp. 50—52° erhalten.

Vers. 11: *6-Trimethylamino-tetrahydronaphthoesäureäthylester-(1)-jodid (V c):* 2,4 g Aminosäureester (V) wurden mit 1,8 g Natriumbicarbonat, 10 ml

Methyljodid und 20 ml Methanol wie in Vers. 9 behandelt. Ausbeute an Quartärsalz 2,35 g, farblose Plättchen vom Schmp. 158—162° (Zers.).

Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, Säure und Alkali, leicht löslich in Alkohol und unlöslich in Äther und wurde zur Analyse aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_{16}H_{24}JNO_2$ (389,29). Ber. C 49,36, H 6,22. Gef. C 49,26, H 6,15.

Vers. 12: *6-Dimethylamino-tetrahydronaphthoesäuremethylester-1 (V d):* 1 g Quartärsalz (V c) wurde mit frisch gefälltem, neutralgewaschenem Silberoxyd durch 10 Min. digeriert und das klare, stark basisch reagierende Filtrat durch 8 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Gegen Ende des Erhitzens reagierte die Lösung neutral. Sie wurde im Vak. am Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, ein schaumiges Harz, wurde im Kugelrohr bei 0,5 mm destilliert. Bei 130—140° ging die Esterbase (V d) als dünnflüssiges farbloses Öl über. Ausb. 0,59 g (quant.).

Das in farblosen Plättchen kristallisierende Chlorhydrat schmilzt bei 164—167° und wurde zur Analyse aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_{14}H_{20}ClNO_2$ (269,77). Ber. N 5,19, CH_3O^- 11,5. Gef. N 5,11, CH_3O^- 11,42.

Auf Grund der Analyse des Reaktionsproduktes ist anzunehmen, daß das aus dem quartären Hydroxyd entstehende Betain schon bei erstaunlich niederer Temperatur die Umlagerung nach *Willstätter*[16] erfährt.

Vers. 13: *Vereinfachte Synthese der Esterbase (V) durch Reduktion der Azidogruppe und Hydrierung der Doppelbindung in einer Stufe:* Aus 9,3 g Dibromtetrahydronaphthoesäureester (II) wurde (wie in Vers. 4 beschrieben) der rohe Azidoester (III) dargestellt. Das ölige Azid wurde in 90 ml Alkohol aufgenommen, filtriert, 2 ml Eisessig zugegeben und mit 0,4 g Platinoxyd als Katalysator unter 50 atm. Wasserstoffdruck bei Zimmertemp. im Autoklaven hydriert. Die aushydrierte Lösung wurde analog Vers. 4 aufgearbeitet.

Der ölige Rückstand an Rohbase (4,5 g, d.s. 82%, bezogen auf den Dibromester) wurde durch Vakuumdestillation gereinigt. Aus der Ätherlösung der gereinigten Base (V) wurde mit Äther-HCl das Chlorhydrat gefällt. Ausbeute 4,1 g (Schmp. 185°).

Vers. 14: *6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(1) (V e):* 3 g Aminosäureester (V) wurden in 30 ml 2 n methanol. KOH gelöst und über Nacht stehengelassen. Das Methanol wurde im Vak. entfernt, durch Neutralisieren mit HCl und nachfolgende Sodazugabe Carbonatalkalität hergestellt, die Lösung mit Kohle versetzt und 5 Min. gekocht. Nach Filtration wurde durch Eisessigzugabe ein pH von etwa 5—6 eingestellt (Vol. der Lösung ca. 50 ml). Nach Anreiben kristallisierte die Aminosäure (V e) in farblosen Plättchen aus. Nach kurzem Stehen wurde filtriert und mit etwas Wasser gewaschen. Ausb. 1,9 g vom Schmp. 93—94° mit 1 Mol Kristallwasser.

1,059 g Aminosäure vom Schmp. 93—94°, welche durch 24 Stdn. im Exsiccator über Calciumchlorid und Kalilauge getrocknet worden war, wurde in einem Kugelrohr bei 0,5 mm langsam auf 100° erhitzt. Die Aminosäure gab ohne zu schmelzen unter Dekrepitieren der Kristalle ihr Kristallwasser ab. Nach ½ Stde. wurde auf 160—180° erhitzt. Bei dieser Temperatur destillierte die wasserfreie Aminosäure über. Durch diese Operation trat ein

[16] *R. Willstätter*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **35**, 584 (1902).

Gewichtsverlust von 112 mg ein (Ber.: für 1 Mol Wasser 104 mg). Die Schmelze der destillierten wasserfreien Aminosäure kristallisierte beim Anreiben mit dem Glasstab und Zugabe von etwas Äther durch. Schmp. 142—145°. Zur Analyse wurde zweimal im Vak. destilliert.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191,22). Ber. C 69,09, H 6,85, N 7,33.
Gef. C 70,33, H 6,98, N 7,28.

In Berührung mit Wasser nimmt die Aminosäure (Ve) wieder Kristallwasser auf. Sie ist in Säuren, Sodalösung und Alkohol leicht löslich, in Äther unlöslich und stark mit Ätherdampf flüchtig.

Vers. 15: *6-Amino-3,4-dihydronaphthoesäure-(1) (IVe):* 1 g Chlorhydrat des Aminosäureesters (IV) wurde mit 30 ml HCl 2 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt und dann die Reaktionsmischung über Nacht stehengelassen. Die salzsaure Lösung der Aminosäure wurde mit Kohle zum Sieden erhitzt, filtriert und das farblose Filtrat mit Sodalösung auf pH 5—6 neutralisiert, wobei die Aminosäure in glänzenden Plättchen auskristallisierte. Ausb. 0,6 g vom Schmp. 90° (mit 1 Mol Kristallwasser).

Diese Aminosäure wurde im Kugelrohr bei 100° entwässert und dann destilliert. $Sdp._{0,5}$: 140—160°. Das Destillat stellte eine glasige Masse dar (Schmp. 78—80°).

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189,21). Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,41.
Gef. C 69,69, H 6,05, N 7,60.

Vers. 16: *6-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(1) (VIII) aus dem 6-Amino-tetrahydronaphthoesäureester (V):* 0,75 g Aminosäureester (V) wurden in 15 ml 10%iger Schwefelsäure, in welcher der größte Teil der Base als Sulfat suspendiert war, mit einer Lösung von 0,4 g Kaliumnitrit in 5 ml Wasser bei — 5 bis 0° diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde von geringen Verunreinigungen durch Filtration befreit.

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurde eine Mischung von 40 ml 40%iger Schwefelsäure und 40 ml Benzol auf 80° erwärmt und die Diazoniumsalzlösung unter Rühren langsam zutropfen gelassen. Nach beendigter Zugabe wurde noch weitere 20 Min. erhitzt. Die benzol. Phase wurde gewaschen und mit 10%iger NaOH ausgezogen. Die durch Verunreinigungen tiefrot gefärbte alkalische Lösung des Phenoles wurde 1 Stde. zur Verseifung der Estergruppe am Rückflußkühler erhitzt. Nach Ansäuern mit HCl wurde im Flüssigkeitsextraktor mit Äther die Hydroxysäure herausgeholt und der Ätherextrakt (phenolischer Geruch wahrnehmbar) aus Benzol umkristallisiert.

Ausb. 0,25 g. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther wurde der Schmp. auf 130° gebracht. Die Mischprobe mit der nach *Price*[10] erhaltenen Säure lag bei 130°.

Die Säure wurde mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Ausbeute quantitativ, Schmp. des Esters, der zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert wurde, 96—97°. Die Mischprobe mit dem nach *Price*[10] erhaltenen Methylester lag bei 96—97°.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,23). Ber. CH_3O^- 15,05. Gef. CH_3O^- 15,11.

Vers. 17: *7,8-Dihydronaphthylamin-(2) (VI):* In einem 1-l-Kolben wurden 4,5 g Silbernitrat aufgelöst, mit 10%iger NaOH daraus das Silberoxyd gefällt und dieses mit dest. Wasser dekantierend neutralgewaschen. Schließ-

lich wurden 200 ml Wasser und 1,5 g Aminosäure (V e) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am absteigenden Kühler zum Sieden erhitzt und währenddessen ein langsamer Strom Wasserdampf durchgeleitet. Schon bei Beginn des Erhitzens setzte CO_2-Entwicklung ein und bald nach Beginn des Siedens erfolgte die Oxydation unter Schwarzfärbung der Reaktionsmischung. Das Dihydronaphthylamin destillierte mit dem Wasserdampf über und kristallisierte in der Vorlage in glänzenden Plättchen vom Schmp. 70°. Nach 2 Stdn. wurde abgebrochen und filtriert. Ausb. 0,24 g (21% d. Th.). Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

$C_{10}H_{11}N$ (145,20). Ber. C 82,71, H 7,64, N 9,65.
Gef. C 82,56, H 7,77, N 9,82.

Bei Wiederholung dieser Reaktion sank (aus ungeklärten Gründen) die Ausbeute an dem mit Wasserdampf überdestillierten Amin auf 8% ab. Daraufhin wurde die im Reaktionsgefäß zurückgebliebene Mischung auf Basen aufgearbeitet, diese durch Vakuumdestillation und Kristallisation aus verd. Alkohol gereinigt und so noch weitere 23% gewonnen.

Das Dihydronaphthylamin (VI) ist sehr unbeständig und zersetzt sich nach einigen Stunden an der Luft unter Bildung eines intensiv roten Farbstoffes. Es ist leicht säurelöslich, in Alkali unlöslich und sehr leicht löslich in Äther und Alkohol.

Vers. 18: *ar-2-Acetylamino-tetrahydronaphthalin (VIIa) aus 6-Acetyltetralin:* In eine unter Eiskühlung gerührte Mischung von 5 g Acetyltetralin in 50 ml. absol. Benzol und 10 ml Schwefelsäure wurden innerhalb ½ Stde. 2,2 g Natriumazid portionenweise eingetragen. Die Mischung wurde weitere 2 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und dann auf Eis gegossen. Die benzol. Phase wurde abgetrennt und nach dem Trocknen das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wurde im Vak. bei 1 mm fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 1,5 g Acetyltetralin destillierte das Acetylaminotetralin bei 120—140°/1 mm über. Ausb. 2,5 g vom Schmp. 107°.

Vers. 19: *ar-2-Acetylamino-tetrahydronaphthalin (VIIa) aus dem Abbauamin (VI):* 0,15 g Base (VI) aus Vers. 18 wurden mit geringem Überschuß Essigsäureanhydrid und Pyridin 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung färbte sich infolge der Zersetzlichkeit von (VI) bald nach Beginn des Erhitzens schwarz. Nach 3 Stdn. wurde abgebrochen. Der durch Erhitzen im Vak. gewonnene Eindampfrückstand wurde zwischen verd. HCl und Äther verteilt, die äther. Phase neutralgewaschen und nach Abdampfen des Äthers der Rückstand fraktioniert. Sdp. des Acetates 140°/1 mm.

Die auskristallisierte Schmelze (0,13 g) wurde in 10 ml reinem Alkohol aufgenommen und mit Platinoxyd als Katalysator 2 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt (Wasserstoffaufnahme fast theoretisch für 1 Mol). Nach 2 Stdn. wurde abgebrochen, der Alkohol entfernt und der ölige Rückstand aus Äther-Petroläther zur Kristallisation gebracht. Das 2-Acetylamino-tetrahydronaphthalin kristallisierte in sternförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 107°. Die Mischprobe mit dem aus Vers. 18 erhaltenen 2-Acetylamino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin lag bei 107°.

Vers. 20: *a) 2-Benzoylamino-7,8-dihydronaphthalin (VIb):* 100 mg 7,8-Dihydronaphthylamin-(2) (VI) wurden mit 100 mg Benzoylchlorid in 1 ml Pyridin bei Wasserbadtemp. 1 Stde. lang erhitzt. Das überschüssige Pyridin

wurde im Vak. entfernt und das Benzoat aus verd. Alkohol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 110 mg farblose Nadeln. Schmp. 165°.

b) 2-Benzoylamino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin (VIIb): 85 mg Benzoat aus Vers. 20a wurden in 20 ml Alkohol mit Platinoxyd als Katalysator unter Atmosphärendruck hydriert. Wasserstoffaufnahme 7 ml. Der Katalysator wurde abfiltriert, die klare Lösung etwas eingeengt und durch Wasserzugabe das Benzoat ausgefällt. Ausbeute 70 mg vom Schmp. 167°. Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

$C_{11}H_{11}NO$ (251,32). Ber. C 81,24, H 6,82.
Gef. C 81,42, H 7,02.

Umwandlungsprodukte des Dibrom-tetrahydronaphthoesäureesters

2. Mitt. zur Kenntnis der Benzylumlagerung[1]

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 12. Mai 1958)

Der 1,2-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäureester-(1) wurde mit verschiedenen Alkali- und Silbersalzen zur Reaktion gebracht, um die Grenzen der in der vorangehenden Mitteilung[1] erstmalig beschriebenen, mit AgN_3 erzielten „Benzylumlagerung" zu einem 6-Azido-Δ^1-dihydronaphthoesäure-ester bzw. seinen Folgeprodukten zunächst bezüglich des anionischen Reaktionspartners zu umreißen. Unter den mit dem Dibromester zur Reaktion gebrachten Salzen führte nur der Umsatz mit Natriumazid und der mit Silbernitrit in geringem Prozentsatz zu umgelagerten Produkten, d. h. zu in 6-Stellung substituierten Naphthoesäure-(1)-derivaten, während die Einwirkung von Silberchromat, Silberacetat und Silbercyanat einzig im Sinne einer normalen Verdrängungsreaktion verlief. Die Konstitution der erhaltenen 1,2-disubstituierten Tetrahydronaphthoesäure-derivate konnte eindeutig bestimmt werden. Die in der ersten Mitteilung gebrachte Anschauung über den Verlauf der Umlagerung wurde unter Einbeziehung der neuen Versuche erweitert und revidiert.

In der vorangehenden Mitteilung[1] wurde über eine neuartige Umlagerung berichtet, welche beim Umsatz des 1,2-Dibrom-tetrahydronaphthoesäureesters-(1) (I) mit Silberazid eintritt und zu einem 6-Azido-Δ^1-dihydronaphthoesäureester bzw. dessen Folgeprodukten, z. B. (II)

[1] *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem., **89**, 429, (1958).

führte. Es war nun interessant zu untersuchen, ob bei Variierung des anionischen Reaktionspartners bzw. eingesetzten Kations ebenfalls eine Umlagerung in die 6-Stellung des Naphthalinsystems beobachtet werden kann. Schließlich wurde an diese Versuche die Hoffnung geknüpft, auch theoretisch einen besseren Einblick in diesen neuen Typus einer Umlagerung zu bekommen.

Als erstes wurde der Dibromester (I) mit Natriumazid in ätherischer Suspension (Vers. 1) und in alkohol.-essigsaurer Lösung (Vers. 2) zum Umsatz gebracht. Während aus der Hydrierlösung des Vers. 1 überhaupt keine Basen isoliert werden konnten, wurden aus dem zweiten Vers. 8% d. Th. an zersetzlicher Rohbasenfraktion erhalten, welche nach Reinigung ein aromatisches Aminosäureester-chlorhydrat (II) vom Zersp. 220—230° lieferte, das sich durch Mischschmelzpunktsbestimmung mit dem aus dem Silberazidumsatz erhaltenen Chlorhydrat als identisch erwies.

Damit schien der erste Teil eingangs gegebener Fragestellung gelöst: nämlich: Silberazid dürfte für das Auftreten der Benzylumlagerung günstig, nicht aber unabdinglich sein. Es wurden deshalb weiterhin nur Salze des Silbers untersucht.

Die Einwirkung von Silberoxyd und Silberacetat sollte, falls Umlagerung eintritt, letztendlich zur bekannten 6-Hydroxy-tetrahydronaphthoesäure-(1)[1] führen. Bei den entsprechend angesetzten Versuchen konnten wir jedoch im Gegensatz zur Einwirkung von Silberazid nur einen vollkommen normalen Substitutionsprozeß feststellen: Der Umsatz des Dibromesters mit Ag_2O in Alkohol (Vers. 3) lieferte in ca. 50%iger Ausbeute eine kristalline, tiefschmelzende Verbindung (III, R = H), welche als ein Bromhydrin, u. zw. als 1-Hydroxy-2-bromtetrahydronaphthoesäureester-(1), erkannt wurde. In besserer Ausbeute (75%) und leichter rein, jedoch in undurchsichtigerem Reaktionsverlauf, konnte dieselbe Verbindung beim Umsatz von (I) mit Ag_2CrO_4 und CrO_3 in Aceton erhalten werden (Vers. 3b). (III) verhielt sich gesättigt und war in Ätzalkalien unlöslich (also kein Phenol). Für Struktur (III) sprechen außer der Analyse eines kristallinen Benzoylderivates (IIIa; Vers. 4) folgende Befunde:

Zn-Staub-Eisessig-Behandlung von (III) lieferte nahezu quantitativ Δ^1-Dihydronaphthoesäureester (Vers. 5). Weil (III) auch unter Bedingungen (Vers. 3b) erhalten wurde, welche laut Literatur[2] imstande sind, eine 1,2-Dibromstruktur in eine α-Bromketonstruktur zu verwandeln, (III) jedoch sich als Hydroxyverbindung erwies, kann das Hydroxyl nur tertiär sein. Auch eine gesonderte Behandlung von (III) mit CrO_3 allein ließ die Verbindung unverändert.

---

[2] *E. C. Kendall* und *B. F. McKenzie*, J. biol. Chem. **166**, 345 (1946).

Daß bei ohne Umlagerung verlaufendem Umsatz von (I) mit Silbersalzen tatsächlich das 1-ständige Brom selektiv ausgetauscht wird, das 2-ständige Brom jedoch erhalten bleibt, zeigt ferner der Umsatz von (I) mit Silbercyanat (siehe unten).

Die hiemit angenommene erhöhte Beweglichkeit des 1-ständigen Broms im Dibromester (I) steht im Einklang mit dem Ergebnis und der Formulierung des in der vorangehenden Mitteilung[1] besprochenen Umsatzes mit Silberazid.

Die Einwirkung von Silberacetat auf den Dibromester (I) wurde sowohl in ätherischer wie auch in Eisessig-Suspension studiert.

Während beim Umsatz in ätherischer Suspension (Vers. 6) kein einheitlicher Reaktionsverlauf erzielt werden konnte, mit Sicherheit aber das Vorhandensein phenolischer Bestandteile in den Hauptfraktionen des Reaktionsgemisches ausgeschlossen wurde, erhielten wir in Eisessig-Suspension (Vers. 7) in erträglicher Ausbeute ein Hydroxy-acetoxy-derivat (IV, R = H) und aus diesem mit Acetylchlorid (Vers. 8) ein Diacetat (IV a, R = $COCH_3$) des Tetrahydronaphthoesäureesters. Auf Grund der oben angestellten Überlegungen wird die 1,2-Stellung des Hydroxy-acetoxyrestes angenommen, welche Annahme durch die gelungene Überführung des Bromhydrins (III) mit Silberacetat in den 1-Hydroxy-2-acetoxy-tetrahydronaphthoesäureester (IV) (Vers. 9) weiter gestützt werden konnte.

Ein Vergleich der mit dem Dibromester bereits zur Reaktion gebrachten Anionen (N_3^-, OH^-, $CH_3CO_2^-$) führte uns auf Grund der experimentellen Ergebnisse zu der Arbeitshypothese, daß vielleicht nur durch Einwirkung unverzweigter, 3-atomiger, mesomerer Anionen umgelagerte Produkte erhalten werden könnten. Aus diesem Grund sollte der Dibromester mit $AgNO_2$ in ätherischer Lösung umgesetzt werden. Es wurde von anderer Seite[3] gezeigt, daß tertiäre Halogenide mit Silbernitrit Nitroverbindungen mit höchstens 5% Ausbeute liefern, während als Hauptprodukt Olefine, Ester und Addukte von Olefinen mit Stickoxyden entstehen, d. h. das Reaktionsbild ist bei diesem Umsatz geprägt durch Carbeniumionbildung und bekannte Folgereaktionen solcher Partikeln. Da Carbeniumionbildung aber nach dem vorhergehend hypothetisch Gesagten als Voraussetzung für die Benzylumlagerung anzusehen ist, wären beim Silbernitritumsatz eigentlich günstige Bedingungen für die Umlagerung anzunehmen.

Tatsächlich erfolgte beim $AgNO_2$-Umsatz (Vers. 10) die Bildung eines umgelagerten Produktes. Die soda-unlöslichen Anteile der Reaktionslösung wurden hydriert, und aus der mengenmäßig geringen Roh-

[3] *N. Kornblum, F. A. Smiley, H. E. Ungnade, A. M. White, B. Taub* und *St. A. Herbert jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5528; *N. Kornblum, R. A. Smiley, R. R. Blackwood* und *D. C. Iffland*, ebda **77**, 6269 (1955).

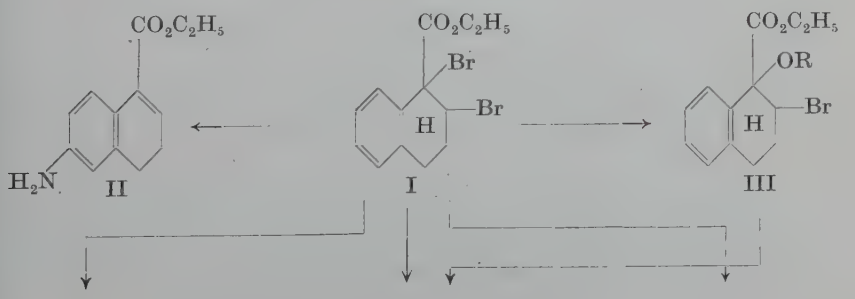
basenfraktion konnte als Folgeprodukt der Umlagerung der 6-Amino-tetrahydronaphthoesäureester (V), allerdings nur in sehr geringer Menge (2—3%) isoliert werden.

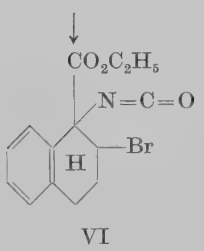
Es gelang jedoch nicht, außer den Spuren von Base (V) andere umgelagerte Reaktionsprodukte, etwa ein Phenol, aufzufinden. Nach der Hydrierung konnte in der mengenmäßig großen Fraktion der nicht-basischen Anteile zur Hälfte etwa das Vorliegen des schon bekannten Bromhydrins (III) durch Isolierung seines 4-Nitrobenzoylderivates (III b) nachgewiesen werden (Vers. 11). (III) stellt somit auch bei dieser Reaktionsfolge das eigentliche Hauptprodukt der Reaktion vor.

Silbercyanat war der nächste Reaktionspartner, von welchem wir uns einen Erfolg im Sinne unserer Arbeitshypothese versprachen. Der Umsatz (Vers. 12) verlief jedoch vollkommen analog dem mit Silberoxyd (Vers. 3). Als Reaktionsprodukt wurde in 80%iger Ausbeute ein gut kristallisiertes Brom-Isocyanat (VI) der Bruttoformel $C_{14}H_{14}O_3NBr$ erhalten.

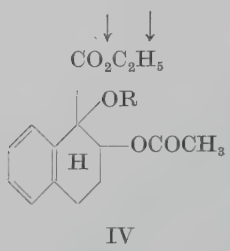
Versuche, durch katal. Reduktion zur Aminoverbindung zu gelangen, blieben ohne Erfolg. Das Isocyanat neigt sehr zu Eliminierungsreaktionen; so wurde mit Zn und Eisessig genau so wie aus (III) Δ^1-Dihydronaphthoesäure erhalten, die merkwürdigerweise auch mit methanol. KOH entsteht (Vers. 13). Alkoholische Säure hingegen lieferte N-freie, halogenhaltige ungesättigte Öle (Vers. 14). (VI) ließ sich aber nach etlichen vergeblichen Versuchen mit wäßriger NaOH zu einer Hydroxy-aminosäure (VII) verseifen (Vers. 15), in welcher die Strukturelemente des Serins enthalten sind. Als α-Aminosäure zeigt (VII) positive Ninhydrinreaktion, als β-Hydroxy-α-Aminoverbindung kann sie nach Malaprade mit Perjodsäure gespalten werden (Vers. 16). Die Hydroxy-aminosäure (VII) gab mit Essigsäureanhydrid in Pyridin (Vers. 17) quantitativ ein Acetoxy-azlacton (VIII), welches mit Sodalösung zum O,N-Diacetat (IX) der 2-Hydroxy-1-amino-tetrahydronaphthoesäure-(1) (VII) spaltbar ist (Vers. 18). Zur Analyse gelangte auch der Methylester (IX a) (Vers. 19). Die Azlactonbildung ist ebenfalls strukturbeweisend.

Formelübersicht

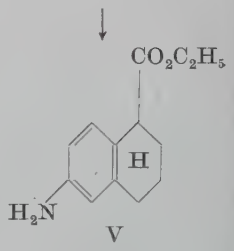




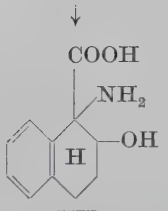
VI



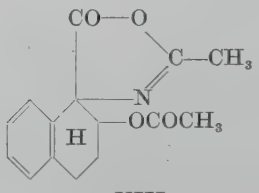
IV



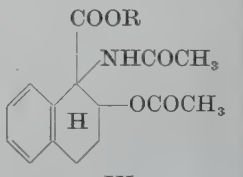
V



VII



VIII



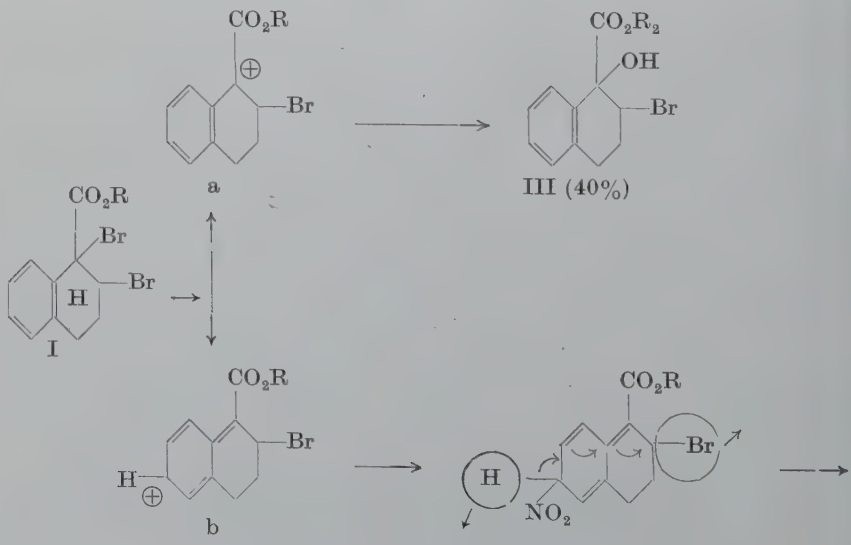
IX

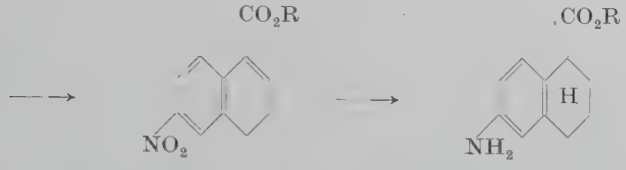
III: R = H
III a: R = COC_6H_5
III b: R = $COC_6H_4NO_2$

IV: R = H
IV a: R = $COCH_3$

IX: R = H
IX a: R = CH_3

Eine sämtliche bisherigen Ergebnisse umfassende Deutung unter Beibehaltung des in der vorangehenden Mitteilung vorläufig formulierten und hier für den Umsatz mit Silbernitrit wiedergegebenen Reaktionsmechanismus stößt auf erhebliche Schwierigkeiten.





V (2—3%)

Es ist z. B. nicht einzusehen, warum der Umsatz mit Silberazid praktisch quantitativ über die Resonanzstruktur b zum umgelagerten Produkt führt, während die Einwirkung von Silberoxyd, Silberacetat und Silbercyanat nicht umgelagerte Substitutionsprodukte (im Sinne der Resonanzstruktur a) lieferte und die Reaktion mit Silbernitrit nur zu 2—3% im Sinne der Umlagerung verlief. Auch eine Betrachtung der Tabelle von *Edwards*[4], in welcher eine Reihe von Anionen nach nucleophiler Aktivität und Basenstärke geordnet sind, hilft nicht weiter, da z. B. Nitrit- und Azidion in beiden Größen einander beinahe gleichkommen.

Da diese Widersprüche bei Annahme eines einzigen Mechanismus kaum gelöst werden können, scheint es wahrscheinlich, daß für den Umsatz mit Natriumazid und für den mit Silbernitrit bezüglich der in 2—3%iger Ausbeute erhaltenen umgelagerten Produkte wohl die eingangs gebrachte Formulierung richtig sein könne, welche das Auftreten umgelagerter Produkte allein aus der Mesomerie des intermediär auftretenden Carbeniumions erklärt. (Die darnach zumindest auch aus der Reaktion mit Silberacetat und Silbercyanat in ähnlich niedriger Ausbeute zu erwartenden umgelagerten Produkte sind vielleicht auf Grund experimenteller Schwierigkeiten nicht aufgefunden worden.)

Die Einwirkung von Silberazid dürfte jedoch nach einem anderen noch unbekannten Mechanismus verlaufen, für welchen vielleicht die heterogene Natur der Reaktion und die Kristallstruktur des Silberazides nicht ohne Bedeutung ist.

Hughes und *Ingold*[5] konnten in ausgedehnten Untersuchungen nachweisen, daß Verdrängungsreaktionen an organischen Halogeniden im Beisein von unlöslichen Silbersalzen an der Kristalloberfläche des Silbersalzes beschleunigt vor sich gehen. (Durch Adsorption des Halogenides an einem unlöslichen Silbersalz würde die C-Hal-Bindung gestreckt, wodurch die Ablösung von Hal^- durch ein ebenfalls adsorbiertes Silberion erleichtert würde. Damit wäre die bei Anwesenheit unlöslicher Silbersalze erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit erklärbar.)

In unserem Falle können wir vorläufig nur die Vermutung äußern, daß eine solche „heterogene Silbersalzreaktion“[5] nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeit des Umsatzes erhöht, sondern daß die Kristalloberfläche gerade des Silberazides auch einen bezüglich der Richtung der Reaktion entscheidenden Einfluß auf gewisse adsorbierte Moleküle auszuüben imstande sei (vgl. die unterschiedlichen Ergebnisse mit AgN_3 und $AgNO_2$).

Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* danke ich für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen bei der Ausführung dieser und der folgenden Arbeiten.

[4] *J. O. Edwards*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1540 (1954).

[5] *E. D. Hughes*, *Ch. K. Ingold* und *St. Masterman*, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 1236; *W. A. Cowdrey*, *E. D. Hughes*, *Ch. K. Ingold*, *St. Masterman* und *A. D. Scott*, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 1258.

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Dibromester (I) mit Natriumazid in Äther:* 3,6 g Dibromester wurden mit 3 g Natriumazid in 80 ml Äther durch 10 Stdn. rückflußerhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und aus dem nach Entfernung des Äthers erhaltenen Eindampfrückstand durch Kristallisation mit Petroläther 2,2 g nicht umgesetzter Dibromester (I) zur Kristallisation gebracht. Der Eindampfrest der Mutterlauge (1,1 g) wurde in Alkohol aufgenommen und nach Zugabe von Kaliumacetat mit Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Aus dem Eindampfrückstand der alkoholischen Hydrierlösung konnten keine basischen Bestandteile isoliert werden.

Vers. 2: *Dibromester mit Natriumazid in Alkohol-Eisessig:* 14,4 g Dibromester (I) wurden mit 15 g Natriumazid in 100 ml benzinvergälltem Alkohol, dem zur Vermeidung von Alkalität 6 ml Eisessig zugefügt wurden, durch 5 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wurde die alkohol. Suspension unter Rühren langsam innerhalb 3 Stdn. auf 80° erwärmt und schließlich noch weitere 2 Stdn. bei 80° gerührt. Nach Zugabe von viel Wasser wurde in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit Sodalösung gewaschen und der Eindampfrest des Ätherextraktes in Alkohol wie oben hydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung auf Basen wurden 0,7 g (d. s. 8% d. Th.) zur Verharzung neigender Basenfraktion erhalten, welche bei 0,1 mm durch Kugelrohrdestillation gereinigt wurde. Es destillierten 0,22 g fast farbloser Base (II) über, während die übrigen basischen Bestandteile unter Zersetzung im Destillationsrückstand verblieben. Das Destillat erwies sich durch Diazotierung und Kupplung mit β-Naphthol zu einem roten Azofarbstoff als aromatischer Aminosäureester. Das Chlorhydrat (Schmp. 220—230° u. Zers.) konnte durch Mischschmelzpunktsbestimmung mit dem aus einem Silberazidumsatz erhaltenen Chlorhydrat, wobei keine Depression beobachtet wurde, als Hydrochlorid des 6-Amino-3,4-dihydronaphthoesäureesters-(1) (II) identifiziert werden.

Vers. 3: *a) 1-Hydroxy-2-bromtetrahydronaphthoesäureester-(1) (III) aus (I) mit Ag_2O:* 5 g (I) wurden in 50 ml absol. Alkohol gelöst, mit alkoholfeuchtem Silberoxyd (aus 2,7 g Silbernitrat) versetzt und das Gemisch ½ Stde. in die Schüttelmaschine gespannt. Dann wurde das Silberbromid abfiltriert, der Alkohol im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Petroläther kristallisiert. Ausbeute 2 g (d. s. 48% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 39,5°.

$C_{13}H_{15}BrO_3$ (299,15). Ber. Br 26,71. Gef. Br 26,74.

Vers. 3: *b) 1-Hydroxy-2-bromtetrahydronaphthoesäureester-(1) (III) aus (I) mit Ag_2CrO_4:* 10 g Dibromester (I) wurden in 200 ml Aceton gelöst, 6 g Silberchromat zugefügt und unter Rühren eine Lösung von 4 g Chromsäure in 20 ml Wasser zutropfen gelassen. Die Reaktionstemperatur wurde durch ein unter den Dreihalskolben gestelltes Wasserbad auf 25—30° gehalten. Nach 2stdg. Rühren wurden 3,7 g Schwefelsäure in 10 ml Wasser zutropfen gelassen und noch ½ Stde. weitergerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das ausgeschiedene Silberbromid abfiltriert und die Lösung im Vak. eingeengt, bis sich ein Öl abschied. Dieses wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung gründlich gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft,

schließlich im Vak. am siedenden Wasserbad. Der Rückstand war ein zähes bräunliches Öl, welches aus Äther-Petroläther zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausbeute 6 g vom Schmp. 39,5°.

Vers. 4: *1-Benzoyloxy-2-bromtetrahydronaphthoesäure-(1)-äthylester (III a):* 1 g Bromhydrin (III) wurde mit 0,5 g Benzoylchlorid und 2,5 g Pyridin 1 Stde. am Wasserbad erhitzt und dann über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Äther und verd. HCl verteilt, die ätherische Lösung zur Entfernung aller sauren und basischen Bestandteile mit Sodalösung und verd. HCl gewaschen und dann getrocknet. Der Eindampfrückstand des Ätherauszuges wurde aus Alkohol zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 1,1 g vom Schmp. 112—114°.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{20}H_{19}BrO_4$ (403,27). Ber. C 59,56, H 4,75, Br 19,82.
Gef. C 59,55, H 4,91, Br 19,99.

Vers. 5: *Reduktion des Bromhydrins (III):* 2 g Bromhydrin (III) wurden in 5 ml Benzol und 5 ml Eisessig mit 1,6 g Zinkpulver 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Das aus Äther in fast quantitativer Ausbeute isolierte halogenfreie Reaktionsprodukt war Dihydronaphthoesäureester. Dieser wurde durch Verseifung zur Säure und Mischprobe mit einem Vergleichspräparat (keine Depression) identifiziert.

Vers. 6: *Reaktion des Dibromesters mit Silberacetat in Äther:* 2,3 g Dibromester wurden mit 3 g Silberacetat in 150 ml absol. Äther 20 Stdn. rückflußerhitzt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, der durch Abdampfen des Äthers erhaltene ölige, bromhaltige Rückstand in Alkohol aufgenommen und mit Palladiumkohle als Katalysator in der Schüttelapparatur unter Zusatz von 3 g Kaliumacetat hydriert. Die Hydrierung war nach 2 Stdn. beendet (Wasserstoffaufnahme 240 ml bei 20°/710 mm). Nach Abfiltration des Katalysators wurde der Alkohol abgezogen, der Rückstand mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt im Vak. fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 0,9 g Tetrahydronaphthoesäureester (Sdp. 90°/0,5 mm), welcher durch Verseifung zur Säure (Schmp. 85°) identifiziert wurde, destillierte bei 110°/0,5 mm 0,18 g einer Verbindung, welche schon in der Vorlage zu sternförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 102° erstarrte. Diese zeigte gesättigten Charakter und enthielt kein Halogen. Es gelang nicht, die durch alkalische Verseifung der Verbindung (Schmp. 102°) erhaltene Säure zur Kristallisation zu bringen. Auch ein Animpfen der benzolischen Lösung mit 6-Hydroxy-tetrahydronaphthoesäure-(1) blieb ohne Erfolg. Es dürfte sich also bei der erhaltenen Verbindung mit Sicherheit nicht um diese sehr leicht kristallisierbare Verbindung handeln.

Vers. 7: *1-Hydroxy-2-acetoxytetrahydronaphthoesäureester-(1) (IV):* 3,6 g Dibromester (I) wurden in 40 ml wasserfreiem Eisessig gelöst, 5 g Silberacetat und 0,2 ml Wasser zugegeben und erst ½ Stde. bei gewöhnlicher Temperatur, anschließend 3 Stdn. bei 100° gerührt. Nach beendigter Reaktion wurde das Silberbromid-Acetatgemisch abfiltriert und die Essigsäure abgedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen und der nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand aus Alkohol (10 ml) umkristallisiert. Ausbeute 1,3 g vom Schmp. 97°.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{15}H_{18}O_5$ (278,30). Ber. C 64,73, H 6,52. Gef. C 65,26, H 6,62.

Vers. 8: *1,2-Diacetoxy-tetrahydronaphthoesäureester-(1) (IV a):* 0,5 g Hydroxyacetoxyester (IV) wurden mit einem Überschuß von Acetylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. rückflußerhitzt. Nach beendigter Reaktion wurde das Acetylchlorid abgedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Ausbeute nahezu quantitativ, Schmp. 120°.

Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert.

$C_{17}H_{20}O_6$ (320,33). Ber. C 63,74, H 6,30. Gef. C 63,60, H 6,33.

Die Verbindung (IV a) ist mäßig löslich in Alkohol und Äther, beginnt zwischen 70—80°/0,1 mm zu sublimieren und destilliert unzersetzt bei 130°/0,1 mm.

Vers. 9: *1-Hydroxy-2-acetoxy-tetrahydronaphthoesäureester-(1) (IV) aus dem Bromhydrin (III):* 0,3 g Bromhydrin (III) wurden mit Silberacetat in Eisessig analog Vers. 7 behandelt. Das rohe Hydroxyacetat (IV) wurde durch Kristallisation aus Äther-Petroläther gereinigt. Schmp. und Mischprobe 96—97°.

Eine Acylierung des rohen Hydroxyacetates aus diesem Versuch analog Vers. 8 führte zu dem Diacetat (IV a) vom Schmp. 120°, welches mit der aus Vers. 8 erhaltenen Verbindung keine Schmelzpunktsdepression gab.

Vers. 10: *Reaktion des Dibromesters (I) mit Silbernitrit:* 10 g Dibromester wurden in 100 ml Äther gelöst und unter Rühren und äußerlicher Kühlung auf Wasserleitungstemperatur mit 10 g trockenem Silbernitrit versetzt. Es wurde eine weitere halbe Stde. unter Kühlung und dann noch 3 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und aus dem Filterkuchen nach HNO_3-Behandlung 6,3 g Silberbromid (= 60% d. Th.) erhalten. Durch längeres Schütteln und selbst Rückflußkochen einer Probe des Filtrates mit Silbernitrit konnte kein weiteres Halogen mehr abgespalten werden.

Die filtrierte Ätherlösung wurde mit in 5 n HCl gelöstem Harnstoff ½ Stde. durchgeschüttelt, bis keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten war. Dann wurden mit Sodalösung die sauren Bestandteile ausgeschüttelt, welche die Sodalösung tiefrot färbten. Der gelbgefärbte ölige Rückstand (6,6 g) der neutralgewaschenen und getrockneten Ätherlösung wurde in Alkohol mit Palladiumkohle als Katalysator bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Wasserstoffaufnahme 970 ml bei 20°/710 mm. Der rot gefärbte Eindampfrückstand der filtrierten alkohol. Hydrierungslösung wurde in üblicher Weise auf Neutralkörper und Basen aufgearbeitet.

Die basischen Anteile (0,31 g) lieferten nach Vakuumdestillation 0,12 g diazotierbares Reinprodukt, welches durch Überführung in das Chlorhydrat vom Schmp. 185 –190° und Mischschmelzpunktsbestimmung (185—190°) mit einem aus einem Silberazidumsatz erhaltenen Präparat als 6-Amino-tetrahydronaphthoesäureester-(1) (V) identifiziert wurde.

Vers. 11: *p-Nitrobenzoat des Bromhydrins (III) durch Behandeln der Neutralfraktion aus Vers. 10 mit p-Nitrobenzoylchlorid:* 1,75 g Neutralteile aus Vers. 10 wurden mit 1,5 g p-Nitrobenzoylchlorid und 3 ml Pyridin durch 4 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden aus dem Rückstand des Ätherextraktes durch zweimalige Umkristallisation aus 20 ml Alkohol 0,95 g gelbes Reinprodukt (III b) vom Schmp. 122° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Bromhydrin (III) (Versuch 3) analog dargestellten p-Nitrobenzoat lag bei 122°.

Vers. 12: *Isocyanat (VI) aus dem Dibromester (I) mit Silbercyanat:* 15 g Dibromester (I) wurden in 100 ml absol. Äther gelöst, 7,5 g trockenes Silbercyanat zugegeben und die Reaktionsmischung 4 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Schließlich wurden die Silbersalze abfiltriert, mit absol. Äther gewaschen, der Eindampfrückstand der Ätherfiltrate in 80 ml Petroläther (Sdp. 50—70°) gelöst, ausgefallene schmierige Verunreinigungen abfiltriert und das Isocyanat der Kristallisation bei — 20° überlassen. Ausbeute 10,8 g. Zur Analyse wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. des reinen Präparates 52°.

$C_{14}H_{14}BrNO_3$ (324,18). Ber. C 51,87, H 4,35, N 4,32.
Gef. C 51,61, H 4,48, N 4,44.

Das Isocyanat (VI) kristallisiert in farblosen Rhomben und Würfeln, ist in sämtlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich und in Wasser gänzlich unlöslich. Es wird in kristallisiertem Zustand von Wasser auch nach langer Einwirkungsdauer kaum angegriffen. Alkohol verändert jedoch die Verbindung in nicht untersuchter Weise.

Vers. 13: *Δ^1-Dihydronaphthoesäure aus dem Isocyanat (VI):* a) 0,5 g Isocyanat wurde in 4 ml AcOH gelöst, innerhalb 5 Min. wurden 0,5 g Zinkstaub, weitere 6 ml AcOH und 1 ml Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung ½ Stde. bei Zimmertemp. geschüttelt. Schließlich wurde ½ Stde. auf 50° erwärmt. Der Eindampfrückstand der filtrierten Reaktionsmischung wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und der Rückstand des Ätherextraktes (0,3 g eines dünnflüssigen Öles) nach Vakuumdestillation (Kp. — 90°/5 mm) mit methanolischer KOH verseift. Nach Aufarbeitung auf Säuren wurden 0,15 g eines schmierigen Kristallisates erhalten, welches aus verd. Alkohol umgelöst eine bei 120° schmelzende Reinsubstanz gab, die mit der gleich hoch schmelzenden Δ^1-Dihydronaphthoesäure keine Schmelzpunktsdepression gab.

b) Δ^1-Dihydronaphthoesäure wurde nahezu quantitativ aus einem Ansatz erhalten, bei dem das Isocyanat mit 5 Mol KOH in Methanol-Wasser 4 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt wurde.

Vers. 14: *Isocyanat (VI) und alkohol. HCl:* 1 g Isocyanat wurde in einer Mischung aus 40 ml Äthanol und 10 ml konz. HCl durch gelindes Erwärmen gelöst und nach 3stdg. Reaktionszeit bei Zimmertemp. 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde zwischen verd. HCl und Äther verteilt und der Eindampfrückstand der Ätherlösung (0,81 g) (leicht löslich in Petroläther) bei 0,5 mm destilliert. Bei 130° destillierte ein farbloses Öl (0,75 g) über; das Öl zeigte positive Doppelbindungsreaktionen, enthielt Halogen und keinen Stickstoff.

Vers. 15: *1-Amino-2-hydroxytetrahydronaphthoesäure-(1) (VII):* Das Isocyanat (VI) (10,7 g) wurde in wäßriger Natronlauge (aus 9 g NaOH und 60 ml Wasser) suspendiert, die Suspension unter kräftigem Rühren innerhalb 10 Min. auf 90° gebracht (Wasserbad) und eine weitere Stunde so gehalten. Bereits nach ½ Stde. wurde die ölige Suspension undurchsichtig schwarz. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde unter Zusatz von Kohle filtriert, das schwarz gefärbte Filtrat mit HCl angesäuert, die ausgefallenen nicht basischen Bestandteile (verunreinigte Dihydronaphthoesäure) abgesaugt und die klare, schwach gelb gefärbte Lösung (ca. 150 ml) mit Soda-Eisessig auf pH 6 eingestellt. Die in glänzenden, farblosen Nadeln ausgefallene Hydroxy-

aminosäure (VII) wurde nach kurzem Stehen filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,5 g (d. s. 51% d. Th.).

Zur Analyse wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 274° (Zers.).

$C_{11}H_{13}NO_3 \cdot H_2O$ (225,24). Ber. C 58,65, H 6,71, N 6,22.
Gef. C 60,57, H 6,61, N 6,21.

Der schlechte C-Wert ist vielleicht auf schwere Verbrennbarkeit zurückzuführen. Die Hydroxyaminosäure (VII) ist in Mineralsäure und Ätzalkalien leicht löslich, löst sich in Sodalösung praktisch erst beim Erhitzen und beginnt beim Neutralisieren der mineralsauren Lösung schon bei pH 3—4 auszufallen.

In organischen Lösungsmitteln ist (VII) durchweg schwer löslich.

Vers. 16: *Perjodsäure-Oxydation der Hydroxy-aminosäure (VII):* 535 mg der Hydroxyaminosäure (VI) wurden in Wasser suspendiert, 35 ml n/10 $NaJO_4$-Lösung zugegeben und mit soviel verd. Schwefelsäure angesäuert, daß gerade Lösung eintrat. Die klare Lösung wurde in einem Maßkolben auf 100 ml verdünnt und 3 Stdn. bei 20° stehengelassen. 25 ml der ausreagierten Lösung wurden mit Sodalösung alkalisiert, der freigesetzte Ammoniak am Wasserbad im Stickstoffstrom übergetrieben und in n/10 HCl aufgefangen.

Verbrauch an n/10 HCl: Ber. 6,45 ml. Gef. 5,15 ml.

Vers. 17: *Azlacton (VIII) aus der Hydroxyaminosäure (VII):* 0,66 g Hydroxyaminosäure (VII) wurden in 3 ml Pyridin mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt, wobei die Reaktion unter Selbsterwärmung sofort einsetzte und die anfangs suspendierte Aminosäure allmählich in Lösung ging. Nach ½ Stde. wurde noch kurz am Wasserbad erhitzt. Der Vakuumeindampfrückstand wurde aus Äther zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 0,7 g vom Schmp. 132°.

Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert.

$C_{15}H_{15}NO_4$ (273,28). Ber. N 5,13, CH_3CO^- 31,5. Gef. N 5,27, CH_3CO^- 32,18.

Das gut kristallisierte farblose Azlacton (VIII) ist in Äther und Alkohol mäßig gut, in Benzol leicht löslich, in Säuren, Sodalösung und Lauge unlöslich, wird aber von letzterer schon bei Zimmertemp. nach einiger Zeit hydrolysiert. Es wird durch Erhitzen mit Alkohol nur sehr langsam angegriffen.

Vers. 18: *O,N-Diacetat (IX, R = H) der Hydroxyaminosäure (VII) aus dem Azlacton (VIII):* 0,47 g Azlacton (VIII) wurden mit 20 ml verd. Sodalösung 15 Min. am Wasserbad digeriert, bis sich alles gelöst hatte. Die klare Lösung wurde nach dem Abkühlen mit verd. HCl angesäuert, wobei das Diacetat (IX) kristallin ausfiel. Ausbeute 340 mg vom Schmp. 208—210° (Zers.). Die Verbindung (IX) ist in Sodalösung leicht löslich und zeigt noch beträchtliche Löslichkeit in Wasser. In Alkohol und Äther besitzt sie mäßig gute Löslichkeit.

Vers. 19: *Methylester (IX a) des Diacetates (IX):* 340 mg der Verbindung (IX) wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt, wobei noch während des Umsatzes der Methylester in seidigen Nadeln auszukristallisieren begann.

Zur Analyse wurde aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Schmp. 194—196°.

$C_{14}H_{19}NO_5^-$ (305,32). Ber. CH_3O^- 10,17. Gef. CH_3O^- 10,11.

Über den Einfluß der wasserlöslichen Fette auf den Zellstoffwechsel

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Schauenstein, H. Bayzer und **H. Krings**

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 25. Juni 1958)

In einer Reihe vorangegangener Untersuchungen ist über eine wasserlösliche Modifikation höher-ungesättigter Fette berichtet worden[1,2,3].

Die Bedingungen, unter denen sich diese wasserlösliche Form bildet, sind so schonende und physiologische, daß die Annahme nahe lag, daß diese Fett-Modifikation auch im lebenden Organismus vorkommen und bestimmte Funktionen übernehmen dürfte. Diese Annahme sollte in den im folgenden kurz berichteten Versuchen überprüft werden.

Wir verwendeten für die Versuche die wasserlösliche Modifikation von $\Delta^{9,12}$-Linolsäureäthylester, deren Herstellung bereits genauer beschrieben worden ist[4]. Es handelt sich um das Produkt V, wenn wir hier die Bezeichnungsweise der zitierten Arbeit[4] übernehmen, das in völlig klarer wäßriger Lösung in einer Konzentration von 2 bis 4 g/l vorlag. Es ist im wesentlichen gekennzeichnet durch den Gehalt von rund 5% konjugierter Diene, reichlich mehrfach-hydroxylierter Moleküle und einer Säurekomponente.

---

[1] *E. Schauenstein, O. Gold* und *B. Pibus*, Mh. Chem. **87**, 144 (1956).

[2] *E. Schauenstein* und *J. H. Biheller*, Mh. Chem. **87**, 158 (1956).

[3] *E. Schauenstein* und *J. H. Biheller*, Mh. Chem. **88**, 132 (1957).

[4] *H. Bayzer, J. H. Biheller, H. Gaisch* und *E. Schauenstein*, Mh. Chem. **89**, 258 (1958).

Als biologisches Versuchsmaterial diente die Leber weiblicher Ratten, wobei eine mögliche Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Tageszeit oder Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme möglichst ausgeschaltet wurde.

Die Atmung der Leberschnitte wurde in Krebs-Ringerlösung in einer Warburg-Apparatur, Modell V[5], gemessen. Die gefundenen Q'_{O_2}-Werte lagen zwischen 0,5 und 1,1, mit einem eindeutigen Häufigkeitsmaximum zwischen 0,7 und 0,8 (das Symbol Q'_{O_2} bedeutet, daß der Berechnung des O_2-Verbrauches nicht, wie üblich, die Trockengewichte der Leberschnitte zugrunde gelegt wurden, sondern die Naßgewichte, da die Schnitte noch für die weiteren Untersuchungen benötigt wurden).

Mit Hilfe des von *Bernheim*, *Wilbur* u. a.[6] näher beschriebenen Thiobarbitursäuretestes konnte nun festgestellt werden, daß während der Sauerstoffaufnahme eine Oxydation der Gewebslipide eintritt. Die dabei entstehende Rotfärbung der vor der Anfärbung enteiweißten und filtrierten Ringerlösung wurde mit dem lichtelektrischen Zeiss-Spektralphotometer bei 530 mμ vermessen. Bei einem Einsatz von rund 200 mg Leberschnitten in je 2,0 ccm Ringerlösung ergaben sich m-Werte zwischen 0,3 und 0,7 (m = Extinktion, bezogen auf 1 cm Schichtdicke).

Läßt man hingegen 200 mg feuchter Leberschnitte in 2 ccm Ringerlösung atmen, die 2,4 mg Subst. V gelöst enthalten, so zeigt sich eine Hemmung der Atmung der Leberschnitte im Ausmaß von 30 bis 50%.

Gleichzeitig wird jedoch die Lipidoxydation stark erhöht und der Thiobarbitursäuretest ergibt m-Werte zwischen 1,5 und 2,5, was — unter Berücksichtigung des Eigenwertes von Subst. V — bedeutet, daß sich die Oxydation der Gewebslipide im Mittel etwa verdreifacht hat.

Das Ausmaß der Atmungshemmung einerseits und der Beschleunigung der Fettoxydation andererseits erwies sich als abhängig von der Konzentration von Subst. V im Versuchsmedium. Beide Effekte beginnen von einer Menge von etwa 1 mg Subst. V an meßbar zu werden und nehmen mit steigender Konzentration zu.

Wenn nun unter dem Einfluß von Subst. V der Gesamtsauerstoffverbrauch des Gewebes sinkt, die Oxydation der Lipide aber um ein Vielfaches zunimmt, so erschien es zunächst von Interesse, festzustellen, ob und wie stark Subst. V die Glykogenolyse der Leberschnitte beeinflussen kann. So wurde in der Folge der oxydative Glykogenabbau in den Leberschnitten mit Hilfe der Anthron-Methode nach *Dreywood*[7],

[5] Fabrikat Firma *Braun*, Melsungen.

[6] *K. M. Wilbur*, *F. Bernheim* und *O. Shapiro*, Arch. Biochem. **24**, 305 (1949); *F. Bernheim*, *K. M. Wilbur* und *C. Kenaston*, Arch. Biochem. Biophys. **38**, 177 (1952); *A. Ottolenghi*, *F. Bernheim* und *K. M. Wilbur*, ibid., **56**, 157 (1955).

[7] *R. Dreywood*, Ind. Engng. Chem. (Anal. Ed.) **18**, 499 (1946).

modifiziert von *Morris*[8] bzw. *Seifter, Dayton, Novic* und *Muntwyle*[9], quantitativ untersucht.

Es zeigte sich, daß der oxydative Glykogenabbau des Leberschnittes unter dem Einfluß von Subst. V durchschnittlich um 20 bis 30% gehemmt wird.

Die Versuche lehren, daß eine der biologischen Funktionen der wasserlöslichen Fette zweifellos in einem Eingriff in den oxydativen Zellstoffwechsel besteht, und zwar in mehrfacher Hinsicht, nämlich in der Hemmung der Atmung (Tab. 1), Hemmung der aeroben Glykogenolyse (Tab. 2), und Beschleunigung der Lipidoxydation (Tab. 3).

Auf der Suche nach einer Erklärung für die beiden zuerst genannten Effekte stellten wir fest, daß Subst. V, ebenso wie alle anderen auf diese Weise wasserlöslich gemachten Fette, Fe(III)-Ion, nicht aber Fe(II)-Ion komplexartig bindet[10]. Dieser Effekt geht wohl sicherlich auf die in den wasserlöslich gemachten Fetten reichlich vorhandenen Hydroxylgruppen zurück.

Er läßt sich polarographisch einwandfrei daran erkennen, daß die reversible Fe(III)-Reduktionsstufe in 1 m Kaliumoxalatlösung durch Zusatz von Subst. V von — 0,28 Volt mehr oder minder vollständig auf — 0,60 Volt verschoben wird. Bei einem Molverhältnis von Subst. V zu Fe(III) von 1:7 ist von der ursprünglichen Fe(III)-Stufe praktisch nichts mehr zu sehen.

Es wäre durchaus denkbar, daß die festgestellten Effekte mit dem Fe(III)-Bindungsvermögen der Subst. V in ursächlichem Zusammenhang stehen. Wenn auch Subst. V in den Atmungsstoffwechsel der Zelle eingreift, so wirkt sie doch ganz anders, als beispielsweise KCN: Im Gegensatz zu Subst. V vermindert KCN die Lipidoxydation und läßt keine Hemmung des Glykogenabbaues erkennen.

Die mitgeteilten Versuchsergebnisse orientieren über den Einfluß der wasserlöslichen Fette auf die normale Zelle; in welcher Weise sie den anomalen Stoffwechsel der Krebszelle zu beeinflussen vermögen, wird gegenwärtig untersucht.

Für die großzügige Subventionierung unserer Arbeiten sind wir der Nitritfabrik, Feldkirchen b. München, sowie der Rockefeller Foundation, New York, zu größtem Dank verpflichtet.

Auch der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien sei für die Gewährung eines Forschungsstipendiums unser besonderer Dank ausgesprochen. Wir danken ferner Frau *H. Rosanelli* für die sorgfältige Durchführung der Messungen mit der *Warburg*-Apparatur.

[8] *D. L. Morris*, Science [New York] **107**, 254 (1948).

[9] *S. Seifter, S. Dayton, B. Novic* und *E. Muntwyler*, Arch. Biochem. **25**, 191 (1950).

[10] *E. Schauenstein*, Naturwiss. **43**, 372 (1956).

Tabelle 1

$Q'O_2$-Werte ohne Subst. V	$Q'O_2$-Werte mit Subst. V	Atmungshemmung in %
0,58	0,32	45
0,48	0,31	35
0,58	0,27	53
0,48	0,24	50
0,90	0,50	45
0,75	0,50	33
0,49	0,23	53
0,75	0,45	40

Tabelle 2. Glykogenbestimmung mit Anthron

mg Glykogen/100 mg Leberschnitt nach Atmung ohne Subst. V	mg Glykogen/100 mg Leberschnitt nach Atmung mit Subst. V
0,634	0,792
0,808	1,03
0,830	1,125
0,144	0,406
0,196	0,589
0,827	1,140
0,615	1,338

Tabelle 3. Thiobarbitursäuretest

Ohne Subst. V m	Mit Subst. V m
0,61	1,84
0,55	1,82
0,54	2,09
0,49	1,88
0,33	1,61
0,65	2,08
0,67	2,47

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Kuffner, Wien IX, Währinger Straße 38. Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Wien VII, Kandlgasse 19-21.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Organische Chemie und Biochemie

Bretschneider, H. und **A. Campidell.** Neue N_1-substituierte Sulfonamide 5. Mitt.: 4-Amino- bzw. 4-Methyl-N_1-(N-butyrylglycyl-)benzolsulfonamide 346

Bretschneider, H. und **K. Hohenlohe-Oehringen.** Synthesen partiell hydrierter Aminonaphthoesäuren; I. Mitt.: Über zwei stereoisomere ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäuren-(1) 358

Bretschneider, H., J. Seibl und **K. Hohenlohe-Oehringen.** Synthese der hochschmelzenden ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäure-(1) aus β-Naphthisatin; 2. Mitt. über partiell hydrierte Aminonaphthoesäuren 424

Gröger, Th. und **E. Waldmann.** Über Kondensationen von aromatischen Aldehyden mit Glykolsäurederivaten. Eine neue Synthese aromatischer α-Ketosäuren 370

Hohenlohe-Oehringen, K. Über eine neue als „Benzylumlagerung" charakterisierte Umlagerungsreaktion; 1. Mitt.; zugleich 3. Mitt. über Synthesen partiell hydrierter Aminonaphthoesäuren 429

Hohenlohe-Oehringen, K. Umwandlungsprodukte des Dibrom-tetrahydronaphthoesäureesters; 2. Mitt. zur Kenntnis der Benzylumlagerung ... 444

Hromatka, O., J. Augl und **K. Wiltschke.** Über die Synthese von Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd 418

Pailer, M. und **K. Nowotny.** Zur Synthese des β-Aminoäthylbenzhydryläthers und des N-Benzhydryl-aminoäthanols 342

Prey, V. und **O. Szabolcs.** Zur Darstellung der 6-Desoxy-hepturonsäure.. 350

Prey, V. und **O. Szabolcs.** Die Cyclisierung der 6-Desoxy-hepturonsäure.. 394

Schauenstein, E., H. Bayzer und **H. Krings.** Über den Einfluß der wasserlöslichen Fette auf den Zellstoffwechsel (Kurze Mitt.) 455

Schlögl, K. Acetylen-Aminosäuren; I. Mitt.: Synthetische Studien an Aminosäuren vom Typ des C-Propar ycins 377

Tuppy, H. und **K. Dus.** Eine Untersuchung über Cytochrom-c aus Hefe.. 407

Ziegler, E. und **H. Junek.** Synthesen von Heterocyclen; XI. Mitt.: 4-Hydroxy-2-pyrone 323

Ziegler, E. und **E. Nölken.** Synthesen von Heterocyclen; XII. Mitt.: Über das Anibin 391

FILED IN STACKS

OCT 6 1958

May 62

SPRINGER-VERLAG IN WIEN

Mikrochimica Acta

Herausgegeben von

A. A. Benedetti-Pichler, New York, **G. Blix**, Uppsala, **C. Duval**, Paris, **F. Feigl**, Rio de Janeiro, **J. Heyrovský**, Praha, **P. L. Kirk**, Berkeley, **H. Lieb**, Graz, **F. A. Paneth**, Mainz, **R. Strebinger**, Wien, **C. L. Wilson**, Belfast, **M. K. Zacherl**, Wien

Schriftleitung: **M. K. Zacherl**, Wien

Jährlich ein Band zu 6 Heften, die in Abständen von etwa 2 Monaten herausgegeben werden

Jahresumfang 1958: etwa 900 Seiten
Jahresbezugspreis 1958: S 660.—, DM 110.—, sfr. 113.—, $ 26.—

Jahresumfang 1959: etwa 1000 Seiten
Jahresbezugspreis 1959: S 732.—, DM 122.—, sfr. 124.90, $ 29.—

Soeben erschien:

1958, 4. Heft. Mit 49 Textabbildungen. 132 Seiten

Inhaltsverzeichnis: **T. Kôno.** An Automatic Method for Elementary Micro Analyses. — **L. Erdey, L. Mázor** und **M. Pápay.** Mikrobestimmung des Fluors durch direkte argentometrische Titration des Chloridgehaltes des PbClF-Niederschlages. — **H. Spitzy, M. Reese** und **H. Skrube.** Eine neue, einfache Jodbestimmung im Blutserum unter Anwendung der Isothermdiffusion. — **S. Németh** und **M. Menkyna.** Zur quantitativen Bestimmung von Jod in Milch. — **S. Berlingozzi, G. Rapi** und **A. Mazza.** Radialverfahren zur Ausführung der Elektrophorese und der Elektrorheophorese auf Papier. — **T. Török** und **S. Cséti.** Einwirkung des Magnesiums als dritter Legierungsbestandteil auf die Bestimmung von Zink in Aluminium. — **W. Pilz.** Die Bestimmung kleiner Mengen aus aromatischen Isocyanaten entstandener Amine neben Isocyanaten in Luft und verdünnten Lösungen. — **S. Fukushima, K. Yukawa, M. Shigemoto,** and **K. Otozai.** Another New Application of Standard-Addition Technique in Flame Spectrophotometry. — **R. Belcher** and **H. Weisz.** Studies in Qualitative Inorganic Analysis. VIII. — **S. Mayer** und **O. G. Koch.** Füllvorrichtung für einfache Mikrobüretten. (Kurze Mitt.) — **V. M. Bhuchar.** Glass Apparatus for Annular Spot Testing. (Short Comm.) — Mitteilungen aus chemischen Gesellschaften. — Buchbesprechungen

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Acta Chemica Scandinavica

Herausgegeben von den chemischen Gesellschaften in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden

Redakteure:

J. A. Christiansen, A. I. Virtanen, O. Hassel und **Karl Myrbäck**

Sekretär:

Fil. lic. **G. Neumüller,** Biokemiska Institutet, Stockholm Va, Schweden

Anzeigenchef:

Dipl. Ing. **Harald Nyberg,** Parkgatan 7A 14, Helsingfors, Finnland

Redaktionsausschüsse:

Dänemark: **J. A. Christiansen** (Pres.), **N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderstrøm-Lang, K. J. Pedersen.** — Finnland: **A. I. Virtanen** (Pres.), **K. Buch, P. Ekwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila.** — Norwegen: **O. Hassel** (Pres.), **A. Følling, M. G. Raeder, N. A. Sørensen.** — Schweden: **K. Myrbäck** (Pres.), **E. Adler, H. Erdtman, J. A. Hedvall, G. Hägg, E. Larsson, H. Theorell, A. Tiselius, A. Ölander**

Band 6 (1952) 1590 Seiten, **Band 7** (1953) 1444 Seiten,
Band 8 (1954) 1979 Seiten, **Band 9** (1955) 1758 Seiten,
Band 10 (1956) 1705 Seiten, **Band 11** (1957) 1825 Seiten.

Bezugspreis pro Band $ 16.— zuzüglich Postgebühren

Die bisher erschienenen Bände, von denen nur noch geringe Restbestände vorhanden sind, kosten pro Band $ 16.—. Bestellungen können durch jede Buchhandlung oder bei Ejnar Munksgaard, Nörregade 6, Kopenhagen (Dänemark), erfolgen

Printed in Austria